MAYLA ROHWEDER

Prospecção tecnológica de associações medicamentosas para climatério/ câncer, campanhas de marketing e protocolo experimental de fase clínica 3 (TRL3 a TRL8)

Salvador

2022

MAYLA ROHWEDER

Prospecção tecnológica de associações medicamentosas para climatério/ câncer, campanhas de marketing e protocolo experimental de fase clínica 3 (TRL3 a TRL8)

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à Banca Examinadora Específica, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação pelo Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia.

Orientadora: Prof.ª Drª. Cristina Maria Assis Lopes Tavares da Mata Hermida Quintella
Co-orientadora: Prof.ª Dr.ª Samira Abdallah Hanna

Salvador

2022

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI - UFBA.

R739 Rohweder, Mayla

Prospecção tecnológica de associações medicamentosas para climatério / câncer, campanhas de marketing e protocolo experimental de fase clínica 3 (TRL3 a TRL8) / Mayla Rohweder. – Salvador, 2022.

264 f.

Orientadora: Prof.ª Drª. Cristina Maria Assis Lopes Tavares da Mata Hermida Quintella

Co-orientadora: Prof.ª Dr.ª Samira Abdallah Hanna

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Química, 2022.

1. Saúde - Mulher. 2. Propriedade Intelectual. 3. Climatério. 4. Câncer. I. Quintella, Cristina Maria Assis Lopes Tavares da Mata Herida. II. Hanna, Samira Abdallah. III. Universidade Federal da Bahia. IV. Título.

CDU 618.019-006

MAYLA ROHWEDER

Prospecção tecnológica de associações medicamentosas para climatério/ câncer, campanhas de marketing e protocolo experimental de fase clínica 3 (TRL3 a TRL8)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação, Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia

Aprovada em 27 de abril de 2022.

Membros da Banca Examinadora

Profª. Drª.Cristina Maria Assis Lopes Tavares da Mata Hermida Quintella (Orientadora)
Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia – UFBA

Profª. Drª. Maria das Graças Ferraz Bezerra
Instituto Federal do Pará - IFPA

Ramon de Souza Albuquerque
Médico
(Representante de Mercado)

Prof. Dr. Irineu Afonso Frey
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

AGRADECIMENTOS:

Gostaria de agradecer:

- As professoras doutoras **Cristina Quintella** e **Samira Abdallah** pela orientação ao longo de todo o programa;
- Aos **membros da banca:** Prof. Dra. **Maria das Graças Ferraz Bezerra** e Prof. Dr. **Irineu Afonso Frey** e ao médico Dr. **Ramon de Souza Albuquerque** pela presença na banca examinadora e pela sua contribuição ao presente trabalho;
- À **UFBA** e ao **Instituto de Química** por disponibilizar as instalações físicas, seus servidores e seu capital intelectual;
- Ao **PROFNIT** e ao **FORTEC** por tornar possível a realização deste programa de pós-graduação e a contribuição para a produção e disseminação do conhecimento sobre Propriedade Intelectual;
- Ao Prof. Dr. **Wilson da Silva Gomes** e ao pesquisador associado **João Senna Teixeira** pelo acolhimento e disponibilização das instalações do INCT.DD (FACOM/ UFBA) para a realização da qualificação da discente;
- À empresa **Quintella & Sicupira Advocacia** pela confiança e por tonar possível a realização da Oficina Profissional e suas produções;
- Ao **Questel**, que cedeu ao longo destes anos de mestrado o acesso ao seu programa de busca e análise de patentes, o ORBIT.

RESUMO:

Este trabalho de conclusão de curso reúne toda a produção desenvolvida pela discente ao longo do programa de mestrado, PROFNIT, tem como liame central a experiência e atuação profissional da discente como coordenadora de pesquisadora clínica do CEPARH (Centro de Pesquisa e Assistência em Reprodução Humana), autuando na área da saúde da mulher, e resultou em 7 produtos distintos. Dentre os quais dois artigos publicados detalhando prospecções de tecnologia em patentes, uma sobre o uso do resveratrol, outra sobre a tecnologia da vacina do câncer; coautoria de dois capítulos da série PROFNIT, uma minuta de ensaio clínico fase 3, utilizando o resveratrol e o pycnogenol para combate as vicissitudes do climatério, e duas campanhas de publicidade para redes sociais uma sobre propriedade intelectual e outra sobre os direitos da mulher com câncer.

ABSTRACT:

This master thesis compiles all of the authors production developed during PROFNIT master's course, the 7 products detailed bellow were developed using the author's professional expertise as the Clinical Research Coordinator of CEPARH (Center for Research and Assistance in Human Reproduction), acting in the field of women's health. Among them you will find two published papers detailing technological patent prospections, the first dealing with uses of Resveratrol, the second dealing with cancer vaccine technologies. The author also produced in co authorship two chapters of the PROFNIT book series. As well as a minute for the protocol phase 3, clinal trial, with the purpose of establishing a combined resveratrol and pycnogenol treatment to counteract the vicissitudes of climacteric symptoms. As well as two social media publicity campaigns one with intellectual property as its subject and another detailing the rights of women with cancer.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO: **2**
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO: **4**
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO 7
CAPÍTULO 2 - JUSTIFICATIVAS **10**
2.1 ADERÊNCIA: 10
2.2 IMPACTO: 11
2.3 APLICABILIDADE: 13
2.4 INOVAÇÃO: 14
2.5 COMPLEXIDADE: 15
CAPÍTULO 3 – OBJETIVOS, METODOLOGIAS E PRODUTOS **17**
3.1 OBJETIVO GERAL: 17
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS: 17
3.3 METODOLOGIAS 17
3.4 PRODUTOS GERADOS: 18
CONCLUSÃO: **19**
PERSPECTIVAS FUTURAS: **20**
APÊNDICE 1 – ARTIGO PUBLICADO EM REVISTA QUALIS B3: *ESTUDO PROSPECTIVO DAS PATENTES DE RESVERATROL NA INDUSTRIA FARMACEUTICA* **21**
APÊNDICE 2 - MINUTA DE PROTOCOLO DE PESQUISA CLÍNICA DE FASE 3 ..... **22**
APÊNDICE 3 - ARTIGO PUBLICADO EM REVISTA QUALIS A1: *ADVANCES IN PATENT APPLICATIONS RELATED TO CANCER VACCINE USING CPG-ODN AND OX40 ASSOCIATION* **23**
APÊNDICE 4 – CAPÍTULO DA COLEÇÃO DE LIVROS DO PROFNIT: *TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA: NEGOCIAÇÃO E MEDIAÇÃO NA PRÁTICA* **24**
APÊNDICE 5 – CAPÍTULO PUBLICADO DA COLEÇÃO DE LIVROS DO PROFNIT: *PROPRIEDADE INTELECTUAL E MATURIDADE TECNOLÓGICA EM BIOTECNOLOGIA, FÁRMACOS E SAÚDE E SUA CLASSIFICAÇÃO TRL* **25**
APÊNDICE 6 – CAMPANHA DE MARKETING DE PI PARA A EMPRESA QUINTELLA E SICUPIRA ADVOCACIA **26**
APÊNDICE 7 – CAMPANHA DE MARKETING DE CÂNCER EM MULHERES PARA A EMPRESA QUINTELLA E SICUPIRA ADVOCACIA **27**

APRESENTAÇÃO:

Este texto dissertativo é o resultado dos trabalhos desenvolvidos pela dissente, os quais resultaram nos seguintes produtos: uma de minuta de protocolo de pesquisa clínica de fase clínica 3, um artigo de prospecção tecnológica publicado na Revista Cadernos de Prospecção (Qualis B3); artigo sobre prospecção de tecnologias para a vacina do câncer (Qualis A1); produção de campanhas de marketing nos temas de Propriedade Intelectual e direitos da mulher com câncer; e dois capítulos de livros acerca da transferência de tecnologia e a maturidade tecnológica em biotecnologia, fármacos e saúde. Abaixo encontra-se mais detalhes sobre cada um deles e como foi feita a disposição deste trabalho.

No Capítulo 1 é feita uma breve introdução dos capítulos e apêndices seguintes, focando em climatério, medicamentos anti-inflamatórios, resveratrol e pycnogenol e suas associações, vacina do câncer utilizando CpG-ODN e OX40, maturidade tecnológica medicamentosa e seu uso em transferência de tecnologia, e campanhas de marketing.

No Capítulo 2 são mostrados os itens da Justificativa requeridos pelo PROFNIT para cada produto gerado (aderência, impacto, aplicabilidade, inovação, complexidade).

No Capítulo 3 está o Objetivo Geral, os Objetivos Específicos e a descrição da metodologia, finalizando com a listagem dos produtos gerados que farão parte dos Apêndices seguintes: prospecção tecnológica de associações medicamentosas para climatério/menopausa; minuta de protocolo experimental de fase clínica 3; prospecção tecnológica de associações medicamentosas para vacina do câncer; uso da maturidade tecnológica medicamentosa em negociação e em transferência de tecnologia; campanhas de marketing. No mesmo capítulo são listadas as referências bibliográficas citadas no mesmo capítulo.

No Apêndice 1 é apresentada a prospecção tecnológica de resveratrol e suas associações medicamentosas, focando diversos aspectos sinergéticos como antioxidantes, anticancerígenos, controle lipídico, e seu uso no alívio dos sintomas associados à menopausa e ao climatério, conjuntamente com um regime regrado de AINES para uma ação imediata na supressão dos sintomas associados a tal período.

O Apêndice 2 contempla uma minuta de protocolo de pesquisa clínica de fase 3, cujo título é *"Estudo Clínico Prospectivo, Comparativo, Randomizado, Duplo-Cego e Paralelo para Avaliação do Efeito do uso Contínuo da Associação Pycnogenol 150mg/ Resveratrol 100mg em Comparação ao Pycnogenol 200mg/Resveratrol 150mg no Alívio dos Sintomas Relacionados ao Período de Climatério"*, e propõem uma combinação medicamentosa entre o resveratrol e pycnogenol visando amenizar os efeitos sentidos pelas mulheres na fase do climatério.

O Apêndice 3 contém o artigo *"Advances In Patent Applications Related To Cancer Vaccine Using Cpg-Odn And Ox40 Association"*, já publicado em revista QUALIS A1, focado em prospecção tecnológica de associações medicamentosas para vacina do câncer.

O Apêndice 4 contém o capítulo pertencente à Coleção de livros do PROFNIT publicado em coautoria intitulado "*Transferência de Tecnologia: Negociação e Mediação na Prática*" do livro "*Conceitos e Aplicações de Transferência de Tecnologia (TT), Volume 1."*

O Apêndice 5 contém o capítulo pertencente à Coleção de livros do PROFNIT publicado em coautoria intitulado "*Propriedade Intelectual e Maturidade Tecnológica em Biotecnologia, Fármacos e Saúde e sua Classificação TRL*" do livro "*Políticas Públicas de Ciência, Tecnologia e Inovação e o Estado Brasileiro (POL") Volume 1."*

No Apêndice 6 é possível uma campanha de marketing de PI, desenvolvida durante a oficina pedagógica como resultado de um estudo de inteligência competitiva desenvolvido para a empresa Quintella e Sicupira Advocacia.

No Apêndice 7 é possível ver uma campanha relativa a câncer da mulher desenvolvida durante a oficina pedagógica desenvolvido para a empresa Quintella e Sicupira Advocacia.

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO:

O climatério é a fase de transição entre a vida reprodutiva e a menopausa da mulher. Ela ocorre por volta dos 40 aos 55 anos, trazendo consigo sintomas extremamente desconfortáveis para as mulheres. Dentre estes sintomas os mais comuns são: fogachos, insônia, irritabilidade, fadiga etc. Isso ocorre devido à queda brusca das taxas hormonais, uma vez que os ovários param de secretar hormônios como o hormônio luteinizante e o folículo estimulante (LH e FSH). (FILHO, *et al. 2015)*.

Essas mudanças afetam não somente a parte fisiológica do corpo feminino, como também, a sua vida cotidiana por causar transtornos psicológicos como ansiedade, depressão e autopercepção do estado de saúde ruim (FILHO, *et al. 2015)*.

Existem atualmente alguns tratamentos, porém estes se fazem caros e de difícil acesso à população em geral, uma vez que são realizados através da reposição hormonal, como por exemplo: implantes subcutâneos, adesivos e géis de absorção local. Além disso, os implantes cutâneos e os adesivos não são facilmente manipuláveis, havendo dificuldade de achar uma dosagem exata para cada paciente, ou seja, usa-se a dosagem ideal para o efeito esperado, baseado na idade, peso e histórico da paciente. E, desta maneira, algumas mulheres acabam apresentando reações adversas aos próprios implantes (SILVA, *et al*, 2019).

Outra característica é que os implantes e os adesivos são sistêmicos, ou seja, percorrem todo o organismo e podem demorar alguns meses até alcançar o resultado esperado, além de facilitar a ação dos hormônios em outros locais do corpo, causando os efeitos indesejados. Em contrapartida, os géis locais apresentam a vantagem de serem de rápida e fácil absorção, porém têm o inconveniente da aplicação e seu uso é cotidiano, o que gera desconforto em muitas melhores ou esquecimento. Ainda sobre os géis, eles não são produtos comumente vistos nas farmácias, pois suas patentes são recentes e, portanto, sua comercialização é restrita. (BRASIL, 2008).

Existem dois tipos de anti-inflamatório: esteroides e não esteroides (AINES). Os anti-inflamatórios não esteroides já são bastante conhecidos, estando entre os fármacos mais utilizados na medicina (KUMMERE e COELHO, 2002). Atualmente se discuti muito o uso destes AINES, de forma seletiva a um tipo de enzima inflamatória chamada deciclooxigenase. Há dois tipos de ciclooxigenase chamadas de COX1 e

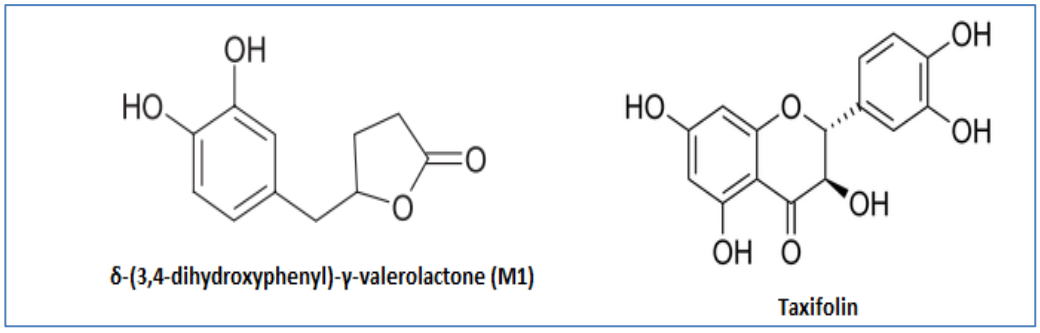
COX2, sendo esta última mais agressiva e diversos estudos mostram que está intimamente ligada a doenças como endometriose (MAIA JR, 2006)

O resveratrol, princípio ativo extraído principalmente da casca da uva, é um antioxidante natural com ação efetiva na prevenção do envelhecimento, agindo como antioxidante, combatendo o aparecimento do câncer, e favorecendo o equilíbrio lipídico. Desta forma, o resveratrol tem a função antioxidante, melhora do perfil lipídico, aumentando o HDL e diminuindo o LDL no sangue, é um anti-inflamatório natural, ele é um anticarcinogênico e antienvelhecimento. Ele tem a característica de ser neuro protetor e imunomodulador, diminuindo pressão arterial, fadiga e agregação plaquetária, esta última prevenindo o entupimento das artérias e as doenças cardiovasculares (QUINTELLA; ROHWEDER; QUINTELLA,2018).

Foi realizado um estudo prospectivo a respeito do resveratrol. A pesquisa de famílias de patentes foi realizada no banco internacional de dados europeu, usando o software Orbit, nas classificações internacionais A61K, A61P e A61Q. Foram identificados quatro grandes grupos quanto aos tipos de usos, sendo 63% para finalidades terapêuticas focadas em uso cosmético, ou não. Constatou-se que esta é uma tecnologia emergente com crescimento anual de apropriações com 70% de famílias em análise ou concedidas. O mercado é mundial e se destaca a L´Oréal, que se associa com a NESTEC. A análise destes grupos identificou tendências de contínuo desenvolvimento nesta tecnologia, principalmente das patentes terapêuticas e não cosméticas, no entanto, os maiores players e os maiores investidores atuam ainda no setor de cosméticos. (Vide Apêndice 1).

O pycnogenol (Figura 1), também conhecido como Extrato de *Pinus pinaster* é um extrato vegetal retirado da casca de um pinheiro francês, rico em flavonoides (proantocianidina, catecol e taxifonlina). É indicado para: melhorar o fluxo sanguíneo, diminuir os sintomas de osteoartrite e é um antioxidante. Além disso, ele melhora o perfil lipídico, previne de doenças cardiovasculares, reduz os suores noturnos. Estudos relacionam o pycnogenol à libido das mulheres, já que ele previne a secura vaginal. O pycnogenol ainda tem ação anti-inflamatória e hepatoprotetora (KOHAMA; NEGAMI, 2013).

Figura 1: Estrutura Molecular do Pycnogenol



Fonte: Adaptado de https://examine.com/supplements/pycnogenol/

Tendo em vista que tais substâncias apresentam grande potencial à melhora dos sintomas do climatério e da menopausa vivenciados por enumeras mulheres, que optam ou que não podem usufruir de tratamentos como a reposição hormonal. Assim, este trabalho propõe uma solução mais economicamente viável, de fácil acesso e natural.

É sabido que empresas farmacêuticas multinacionais investem frequentemente em novos produtos, e que tais substâncias já são clinicamente aceitas por ginecologistas. Desta forma, o atual trabalho busca alcançar essas empresas mostrando por meio da prospecção de artigos e patentes que há um espaço a ser alcançado (SUZUKI, 2018).

É dentro deste espaço que se insere a minuta de protocolo de estudo clínico, fase 3, desenvolvida com o propósito de identificar o melhor tratamento, qualitativo e quantitativo, utilizando resveratrol e pycnogenol para dirimir as consequências do climatério. O protocolo compõe o Apêndice 2.

Uma revisão bibliográfica de artigos de ponta, e de patentes foi realizada abrangendo tecnologias de terapia imunológica destinadas ao combate ao câncer, em TRL (nível de maturidade tecnológica) 4 a 8, utilizando a associação de OX40 com CPG-ODN, conhecido popularmente como vacina do câncer (Apêndice 3).

A determinação da maturidade tecnológica do processo de desenvolvimento até a comercialização de fármacos, incluindo a fase dos estudos clínicos, resultou em coautoria em livro da COLEÇÃO PROFNIT (Apêndice 4).

A transferência de tecnologia na área da saúde requer Negociação e Mediação, sendo essencial a sua prática como se pode constatar em coautoria em Apêndice de livro da COLEÇÃO PROFNIT. Este texto pode ser visto no Apêndice 5.

Campanhas de marketing são essenciais para o posicionamento competitivo das empresas servindo ainda para a disseminação de produtos, serviços, informações e boas práticas. Neste sentido produzem-se relatórios técnicos sigiloso de prospecção tecnológica e de inteligência competitiva no campo da propriedade intelectual, objetivando identificar público e concorrentes em mercados específicos. Viabilizando trabalho de editoria de conteúdo digital, voltado ao marketing na área de PI (Apêndice 6), e trabalho de editoria para produção e divulgação de conteúdo de informação voltada ao combate ao câncer de mama (Apêndice 7). Ambas divulgadas e promovidas nas redes sociais do escritório Quintella e Sicupira Advocacia.

Isto posto, este trabalho teve por objetivo prospectar tecnologias de resveratrol e suas associações medicamentosas para reduzir desconfortos de climatério/menopausa com a proposta de protocolo experimental de fase clínica 3, prospectar tecnologias para a vacina do câncer e produzir de campanhas de marketing nos temas de Propriedade Intelectual e direitos da mulher com câncer, além de divulgar boas práticas de negociação e transferência de tecnologia no campo da biotecnologia e saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO

Esta dissertação compreende Apêndices com suas próprias referências bibliográficas. Assim, apresentamos aqui as deste apêndice:

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à Mulher no Climatério/ Menopausa. Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. ISBN 978-85-334-1486-0.

FILHO, J F; et al. Epidemiologia da menopausa e dos sintomas climatérios em mulheres de uma região metropolitana no sudeste do Brasil: inquérito populacional domiciliar. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2015, vol.37, n.4, pp.152-158. ISSN 0100-7203. http://dx.doi.org/10.1590/SO100-720320150005282

GAMBINI,J.; LÓPEZ-GRUESO, R.; OLASO-GONZÁLEZ, G.; INGLÉS, M.; ABDELAZID, K.; EL ALAMI, M.; BONET-COSTA, V.; BORRÁS, C.; VIÑA, J. Resveratrol: distribución, propiedades y perspectivas. **Revista Española de Geriatría y Gerontología.** Vol.48. Nº.2. p.79–88. 2013

KUMMER, C L; COELHO, T C R B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais Rev. Bras. Anestesiol. vol.52 no.4 Campinas julho/agosto 2002. http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942002000400014

MAIA JR, H; *et al*. Aromatase And Cyclooxygenase-2 Expression In Endometrial Polyps During The Menstrual Cycle. **Gynecological Endocrinology**, Abril 2006; 22(4): 219–224 DOI: 10.1080/09513590600585955

QUINTELLA, G. da M., ROHWEDER, M., & QUINTELLA, C. M. Estudo Prospectivo das Patentes de Resveratrol na Indústria Farmacêutica. **Cadernos De Prospecção**, 2018. 11(4), 1110. https://doi.org/10.9771/cp.v11i4.27156. Disponível em https://periodicos.ufba.br/index.php/nit/article/view/27156, acesso em 26nov2021.

SILVA, M.M. *et al.* Evidências contemporâneas sobre o uso da terapia de reposição hormonal. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, Março/Abril, 2019. Vol. 2. Nº2. P.925-969. ISSN 2595-6825

SUZUKI, H. Uso Estratégico de Propriedade Intelectual e Informações Tecnológicas: Foco no setor farmacêutico. In:Oficina: Inovação Farmacêutica & Propriedade Intelectual; 2018; Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia; Salvador.

KOHAMA, T; NEGAMI, M. Effect of low-dose French maritime pine bark extract on climacteric syndrome in 170 perimenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial Journal of Reprodution Medical. Vol. 58. Nº(1–2) p.39–46. 2013.

CAPÍTULO 2 - JUSTIFICATIVAS

A seguir se detalham os vários aspectos que justificam este trabalho.

2.1 ADERÊNCIA:

O objeto do TCC é um produto que se adequa aos temas do PROFNIT: Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação.

Prospecção tecnológica de associações medicamentosas para climatério/menopausa tem aderência aos temas do PROFNIT, pois foi focada na apropriação patentária, tendo inclusive sido publicada como um artigo na revista Cadernos de Prospecção, com Qualis B3, contribuindo para a compreensão do nível tecnológico e o diagnóstico da maturidade das tecnologias envolvidas.

Prospecção tecnológica de associações medicamentosas para vacina do câncer tem aderência aos temas do PROFNIT dado que foi focada na apropriação patentária, tendo inclusive sido publicada como um artigo na revista Expert Opinion on Therapeutic Patents com Qualis A1.

O Protocolo experimental de fase clínica 3 tem aderência aos temas do PROFNIT dado que tem o propósito de aumentar a maturidade tecnológica nos estágios mais avançados e eventualmente viabilizar a autorização da ANVISA para comercialização de um regime de tratamento inovador e de baixo custo de produção e com bom valor de mercado para os sintomas orgânicos do climatério.

Editoria de material informativo sobre o direito da Propriedade Intelectual, utilizada para desenvolver campanhas de marketing para o público não especializado e para empresas, atendem os temas do PROFNIT, disseminando conhecimentos de propriedade industrial e tendo, inclusive, sido aceite como resultado de Oficina Profissional dada a editoria de conteúdo de PI.

Os Apêndices de livro intitulados *Transferência de Tecnologia: Negociação e Mediação na Prática"* e "*Propriedade Intelectual e Maturidade Tecnológica em Biotecnologia, Fármacos e Saúde e sua Classificação TRL*" foram publicados em livros da coleção PROFNIT, ambos gratuitamente disponibilizados ao público em geral, inclusive o externo ao PROFNIT, e são, também, utilizados como livros texto de

duas disciplinas obrigatórias do próprio PROFNIT: Prospecção Tecnológica; Transferência de Tecnologia.

2.2 IMPACTO:

Com relação ao impacto gerado, é necessário uma abordagem individual de cada produto, uma vez que cada produto apresenta um objetivo e uma importância diferenciada, servido de ferramenta para diferentes áreas do conhecimento, indústria e comércio.

Iniciando pelo artigo Estudo Prospectivo das Patentes de Resveratrol na Industria Farmacêutica. Temos que a prospecção tecnológica sobre a aplicabilidade medicamentosa do resveratrol permite aos interessados nesta tecnologia, seja na universidade ou no mercado, a melhor compreensão do estágio atual de maturidade tecnológica, servindo, portanto, como ferramenta de estímulo ao aumento dessa maturidade.

O protocolo de pesquisa clínica de fase clínica 3 “Estudo Clínico Prospectivo, Comparativo, Randomizado, Duplo-Cego e Paralelo para Avaliação do Efeito do uso Contínuo da Associação Pycnogenol 150mg/ Resveratrol 100mg em Comparação ao Pycnogenol 200mg/Resveratrol 150mg no Alívio dos Sintomas Relacionados ao Período De Climatério”. Tem a vantagem em reunir em um só regime sustâncias antioxidantes, anti-inflamatórias, imunoprotetoras, que regulam o funcionamento celular, e fármacos que combatem os principais sintomas do climatério, como dor, fogacho e perfil lipídico.

O potencial de impacto social do protocolo é grande, pois como é de amplo conhecimento as mulheres no fim de sua vida fértil estão propensas a uma vasta gama de males devido a mudança hormonal. Desta forma, colocar no mercado uma combinação poderosa de substâncias conhecidas, mas não autorizadas em combinação pela ANVISA até o momento por falta de estudos comprobatórios tal qual o protocolo proposto. O foco da aplicação do produto é a indústria farmacêutica e médica. E o impacto principal será na saúde pública e bem-estar social. O protocolo de estudo permitirá a comercialização de um regime de tratamento inovador, de baixo custo para o fabricante e de alto ganho para os pacientes e a sociedade.

A prospecção tecnológica de associações medicamentosas para vacina do câncer, com resultados publicados através do artigo “Advances in Patent Applications Related to Cancer Vaccine using CpG-ODN and OX40 Association”, tem relevante impacto (já com 231 acessos, apesar de ter sido publicada em revista de acesso pago no ano de 2020), pois trata-se de uma tecnologia atual e emergente que atua em das maiores fronteiras da medicina que é a prevenção do combate aos tumores malignos.

A editoria de material informativo sobre os direitos de mulheres portadoras de câncer, com foco naquelas que têm câncer de mama, publicada em forma de campanha em duas das maiores redes sociais (Facebook e Instagram), tem impacto para a sociedade, fornecendo informações uteis para a promoção da saúde pública e defesa dos direitos dos portadores de melanoma. Tem ainda impacto para a empresa promotora do conteúdo diante do mercado, pois gera visualizações e A divulgação da empresa, agregando valor a marca e fornecendo uma vantagem competitiva perante a concorrência.

A editoria de material informativo sobre o direito da Propriedade Intelectual, utilizada para desenvolver campanhas nas redes sociais tem impacto alto para a empresa, que pode melhor se situar no mercado local. Uma vez que na área do Direito existem regimentos que proíbem a publicidade e divulgação de serviços advocatícios, e desta maneira, além de garantir o engajamento do público no perfil da empresa, promove a divulgação a mesma seguindo as regras permitidas. E por fim, porém não menos importante, apresenta impacto para um público leigo que passa a poder consumir conteúdo informativo sobre os direitos de PI.

Com relação aos apêndices relativos aos capítulos de livro da coleção PROFNIT são de altíssimo impacto, preenchendo uma lacuna de material didático em português e adaptado ao tecido social brasileiro, além de serem de servirem de material didático para matérias obrigatórias do PROFNIT, o que se traduz em pelo menos dois mil discentes e docentes do país leem e reproduzem os conhecimentos adquiridos nesses capítulos a cada semestre.

De facto, existe um vácuo de produções nacionais que tratem sobre a temática com a profundidade e a amplitude de conhecimento que as duas publicações fornecem. De modo a conseguir passar para o mundo acadêmico o conhecimento acerca do funcionamento da maturidade tecnológica na área

farmacêutica e auxiliando os leitores a compreenderem como pode ser feita a transferência dessas tecnologias. Isso é importante, pois diminui as barreiras existentes entre os atores participantes da tripla hélice, já que estes agem, aplicam e comercializam dentro das suas áreas com sua expertise e nomenclatura própria. Ou seja, este material permite que as pessoas possam entender em que etapa se encontra uma determinada tecnologia, a exemplo do protocolo proposto pela discente de fase clínica 3 e TRL 8.

2.3 APLICABILIDADE:

Novamente cada produto apresenta uma aplicabilidade própria. A prospecção tecnológica de associações medicamentosas do resveratrol tem alta aplicabilidade uma vez que os resultados foram compilados em âmbito internacional e focados no apoio aos atores da tripla hélice em decisões estratégicas sobre investimentos em pesquisa, desenvolvimento de PI e até na comercialização destas substâncias.

De mesma forma, a prospecção tecnológica de associações medicamentosas para vacina do câncer tem alta aplicabilidade, pois compilou dados patentários de âmbito internacional (inclusive do aceite em revista de Qualis A1) e dá acesso a um conjunto de dados de prospecção sobre estas tecnologias, e seus principais proponentes, servindo de guia e orientação para a tomada de decisões de inteligência estratégica. E mesmo sendo publicada em uma revista de acesso restrito, o artigo já apresenta 231 visualizações desde a sua publicação em 2020, o que demonstra o interesse do público.

Por sua vez, a minuta de protocolo experimental de fase clínica 3 é de alta aplicabilidade, pois é um dos passos necessários para qualquer tecnologia galgar o caminho até o TRL8. A minuta em questão foi elaborada dentro do patamar de exigência da ANVISA para estudos fase clínica 3, podendo ser utilizado por empresas especializadas na área da saúde. As quais são obrigadas a comprovar a eficácia, eficiência e segurança, através do trabalho e análise dos resultados do protocolo por grandes equipes multidisciplinares, de forma a finalizar a elaboração da bula de forma que o produto possa ser autorizado e possa produzir seus impactos

na sociedade. O protocolo é, então, pré-requisito essencial para a aprovação, registro e comercialização de um regime de tratamento específico.

As editorias de material informativo sobre o direito da Propriedade Intelectual e sobre o direito das mulheres portadoras de câncer, utilizada para desenvolver campanhas em redes sociais tem alta aplicabilidade, uma vez que o conteúdo informativo tem alta relevância para o público impactado. O que se traduz em um médio impacto para a empresa responsável, pois agrega valor a marca e tem o potencial de conquista de novos clientes.

Os capítulos de livro da coleção PROFNIT são de alta aplicabilidade, pois oferecem conteúdo didático especializado a uma ampla camada da sociedade, contribuindo para a difusão e o aperfeiçoamento na formação acadêmica e profissional, e para a consolidação e fortalecimento da tripla hélice.

Em suma, este projeto de TCC teve altíssima aplicabilidade, uma vez que este gerou textos que servirão de referência para disciplinas obrigatórias do PROFNIT, gerou textos que disseminaram o conhecimento sobre PI e direitos a saúde para o público geral, não especializado, mapeou ainda duas tecnologias através de duas prospecções tecnológicas, uma publicada em revista em português de Qualis B3 e outra em revista de altíssimo impacto no âmbito dos leitores especializados em inglês (Qualis A1). Vale ressaltar aqui, que devido à dificuldade de acesso a revistas pagas e a compreensão de línguas estrangeiras, as revistas de Qualis B3 apresentam no Brasil grande impacto e relevância. E concluindo com a construção de uma minuta de protocolo experimental TRL8 e fase clínica 3, que propõem a melhora de milhares de mulheres em determinada etapa da vida reprodutiva.

2.4 INOVAÇÃO:

As duas prospecções tecnológicas têm alto grau de inovação uma vez que compilam dados preexistentes, gera novos conhecimentos e indicadores inéditos, oferecendo-os de uma nova forma e com insights que por sua vez são inovadores,

em diversas áreas do conhecimento, tendo seus coautores diversas formações: biomédicos, médicos, químicos, especialistas em propriedade industrial.

O protocolo experimental de fase clínica 3 apresenta um alto teor de inovação, pois a solução é inédita e tem o potencial de um alto impacto comercial e social ao permitir a comercialização de um produto de baixo custo e alto valor agregado. Apesar desta estar pautada em conhecimentos pré-existentes, uma vez que individualmente as substâncias já foram amplamente estudas e já são empregadas para combater aspectos específicos do climatério, a combinação medicamentosa pode apresentar superioridade sobre outros tratamentos existem. A base de conhecimento técnico utilizada para produzir o protocolo, são os estudos clínicos preliminares de fase I a III das substâncias resveratrol e pycnogenol em regimes de tratamento individuais usados no estado da arte.

As editorias de material informativo sobre o direito da Propriedade Intelectual e o direito de mulheres com câncer, utilizada para desenvolver campanhas de tem baixo teor de inovação uma vez que se fundamenta na apresentação de conteúdo pré-existente em um formato apropriado para o consumo em redes sociais.

Os capítulos de livro da coleção PROFNIT são de médio teor inovativo, uma vez que associam diversos conhecimentos existentes anteriormente e os interpretam e redefinem, adaptando à realidade do Brasil, e gerando material didático inédito tem como propósito oferecer conteúdo inovativo e consolidado do atual estado da arte.

2.5 COMPLEXIDADE:

As duas prospecções tecnológicas e os dois capítulos da Coleção de livros do PROFNIT têm alta complexidade, reunindo diversas especialidades em textos sinérgicos para poder gerar novos conhecimentos inéditos das duas tecnologias. Foi necessária a coautoria de profissionais das mais variadas áreas da academia e do mercado, perpassando por biotecnologia, farmácia, química, física, propriedade intelectual, técnicas prospectivas e formação jurídica. De facto, embora tenham o condão de compilação de conhecimento a elaboração de uma obra deste escopo e

profundidade exigiu a sinergia e amadurecimento de caráter não somente multidisciplinar, mas também interdisciplinar.

O protocolo experimental da pesquisa clínica de fase 3 é de alta complexidade, uma vez que o estudo clínico por sua natureza exige a participação de diversos atores, entre eles, laboratórios, empresas farmacêuticas, centros de pesquisa, médicos investigadores, equipes multidisciplinares atuantes nos centros de pesquisa e nas análises estatísticas, e agências reguladoras. Além disso, embora haja uma base de conhecimento comum estabelecido entre os atores a solução proposta é um estudo clínico que tem como propósito a investigação de novo conhecimento, consequentemente a complexidade aumenta.

As editorias de material informativo sobre o direito da Propriedade Intelectual e sobre o direito de mulheres com neoplasias, é de média complexidade, demandando conhecimentos técnicos das áreas de marketing digital, direito e artes gráficas.

CAPÍTULO 3 – OBJETIVOS, METODOLOGIAS E PRODUTOS

Este capítulo mostra objetivos, metodologias e produtos gerados.

3.1 OBJETIVO GERAL:

Prospectar tecnologias com associações medicamentosas para reduzir desconfortos de climatério/menopausa com a proposta de protocolo experimental de fase clínica 3, tecnologias para a vacina do câncer e produção de campanhas de marketing nos temas de Propriedade Intelectual e direitos da mulher com câncer, além de divulgar boas práticas de negociação e transferência de tecnologia no campo da biotecnologia e saúde.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Identificação das tecnologias que usam resveratrol e desenvolvimento de uma minuta de protocolo experimental fase III para associação medicamentosa com pycnogenol para reduzir desconfortos de climatério/menopausa;
2. Identificação das tecnologias de promissoras de vacina do câncer e sua divulgação.
3. Aprofundamento e maturação sinérgica de diversos aspectos de maturidade medicamentosa e seu uso em negociação e transferência de tecnologia.
4. Divulgação em redes sociais dos diretos de Propriedade Intelectual e dos diretos da mulher com câncer, fortalecendo a empresa Quintella e Sicupira.

3.3 METODOLOGIAS

Observa-se que a metodologia é altamente dependente dos resultados e produtos a serem gerados.

Cada um dos Apêndices consiste em um produto gerado e cada um já tem em seu texto a metodologia e suas etapas metodológicas, uma vez que constituem partes inerentes desse mesmo produto.

3.4 PRODUTOS GERADOS:

Ao longo do programa de mestrado a discente procurou-se valer tanto dos conhecimentos adquiridos no PROFNIT, como também do seu capital social, intelectual e profissional para expandir seus horizontes profissionais, desenvolvendo múltiplos artigos e produtos. Desta forma foram produzidos:

- Prospecção tecnológica de associações medicamentosas para climatério/menopausa (Apêndice 1) [1]
- Minuta de protocolo experimental de fase clínica 3 (Apêndice 2) [2]
- Prospecção tecnológica de associações medicamentosas para vacina do câncer (Apêndice 3) [3]
- O Apêndice de livro publicado da coleção PROFNIT: Transferência de Tecnologia: Negociação e Mediação na Prática (Apêndice 4) [4]
- O Apêndice de livro publicado da coleção PROFNIT: Propriedade Intelectual e Maturidade Tecnológica em Biotecnologia, Fármacos e Saúde e sua Classificação TRL. (Apêndice 5) [5]
- Campanhas de marketing de PI para a empresa Quintella e Sicupira (Apêndice 6) [6]
- Campanhas de marketing sobre o Câncer Da Mulher para a empresa Quintella e Sicupira (Apêndice 7) [7]

[1] Quintella, G. da M., Rohweder, M., & Quintella, C. M. (2018). Estudo Prospectivo das Patentes de Resveratrol na Indústria Farmacêutica. Cadernos De Prospecção, 11(4), 1110. https://doi.org/10.9771/cp.v11i4.27156. Disponível em https://periodicos.ufba.br/index.php/nit/article/view/27156, acesso em 26nov2021
[2] Autoria própria (2022)
[3] QUINTELLA, C. M.; QUINTELLA, H. M. ; ROHWEDER, MAYLA ; QUINTELLA, GUILHERME DA MATA . Advances in patent applications related to cancer vaccine using CpG-ODN and OX40 association. EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, v. 30, p. 287-301, 2020. DOI https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1724960
[4] QUINTELLA, C. M.; FREY, I. A. ; ROHWEDER, MAYLA ; VERSOZA, R. L. ; QUINTELLA, GUILHERME DA MATA . Transferência de Tecnologia: Negociação e Mediação na Prática. In: Irineu Afonso Frey; Josealdo Tonholo; Cristina M. Quintella. (Org.). Conceitos e Aplicações de Transferência de Tecnologia (TT). 1ed.Salvador, BA, Brasil: Editora do Instituto Federal da Bahia, 2019, v. 1, p. 179-222. Disponível em https://profnit.org.br/livros-profnit/. Acesso em 26nov2021.
[5] QUINTELLA, C. M.; ROHWEDER, M ; HANNA, S. A. ; BEZERRA, M. G. F. ; QUINTELLA, GUILHERME DA MATA . Propriedade Intelectual e Maturidade Tecnológica em Biotecnologia, Fármacos e Saúde e sua Classificação TRL. In: Elias Ramos de Souza. (Org.). Políticas Públicas de Ciência, Tecnologia e Inovação e o Estado Brasileiro (POL). 1ed.Salvador, BA, Brasil: Editora do Instituto Federal da Bahia, 2019, v. 2, p. 117-194.
[6] Autoria própria (2021). https://www.instagram.com/quintellasicupira/. Acesso em 30jan2022
[7] Autoria própria (2021). https://www.instagram.com/quintellasicupira/. Acesso em 30jan2022

CONCLUSÃO:

Ao final desses anos de trabalho, é possível concluir que o resveratrol mostrava-se como uma tecnologia em crescimento, majoritariamente destinada a uso terapêutico, com poucas aplicações cosméticas, e embora exista uma grande atuação de multinacionais de gêneros alimentícios, existe um grande potencial de uso e exploração por parte de empresas de todos os portes dada a facilidade de acessou uso e manejo dos componentes bases dessa tecnologia.

Além disso, o resveratrol tem grande potencial terapêutico, e pode ocupar um nicho de mercado maior ao passar do uso *offlabel* para um uso autorizado, e posteriormente com seu reconhecido pela Anvisa. Inclusive com garantias de proteção e exploração comercial que ultrapassam a proteção patentária. Com esta finalidade foi desenvolvida uma minuta de protocolo de estudo clínico, que apresenta alto potencial mercadológico e terapêutico.

Ainda sobre o tema de proteção a saúde da mulher e do climatério foi possível traçar e desenhar o perfil emergente da tecnologia da chamada vacina do câncer. No atual estado da arte esta tecnologia se baseia no uso combinado de substâncias já reconhecidas e aprovadas para desenvolver terapias inovadoras a baixo custo de desenvolvimento, mas com grandes ganhos em eficácia e diminuição de efeitos colaterais.

Foi possível, também, ajudar na elaboração de dois capítulos de livros aptos a contribuir para a formação e desenvolvimento do conhecimento de TRL, sendo o primeiro até então único a abordar e adaptar a escala de TRL para a realidade de mercado do desenvolvimento de fármacos, e o segundo abordando os principais aspectos numa negociação transferência de tecnologia.

Por fim foram realizadas duas campanhas de divulgação em redes sociais (Instagram e Facebook) dos diretos de Propriedade Intelectual e dos diretos das mulheres com câncer. Ambos de crucial importância para o público, feitos ainda de forma a promover de forma ética e humana um agente do mercado através de suas redes sociais, o que demonstra a utilidade e o potencial econômico que se esconde na promoção de informações de cidadania para o público.

PERSPECTIVAS FUTURAS:

Com relação às perspectivas futuras, é possível afirmar que o resveratrol deve continuar a render frutos pelo seu potencial econômico, baixo custo de extração, cuja principal matéria prima é o dejeto de outros processos já estruturados da cadeia de produção de alimentos, tais como a vinicultura.

A minuta de protocolo de estudo clínico desenvolvida neste estudo pode ser aprimorada com a finalidade de obtenção de título de doutorado, tendo ainda o potencial de ser efetivamente aperfeiçoado e encaminhado para a Anvisa em parceria com empresas do ramo farmacológico.

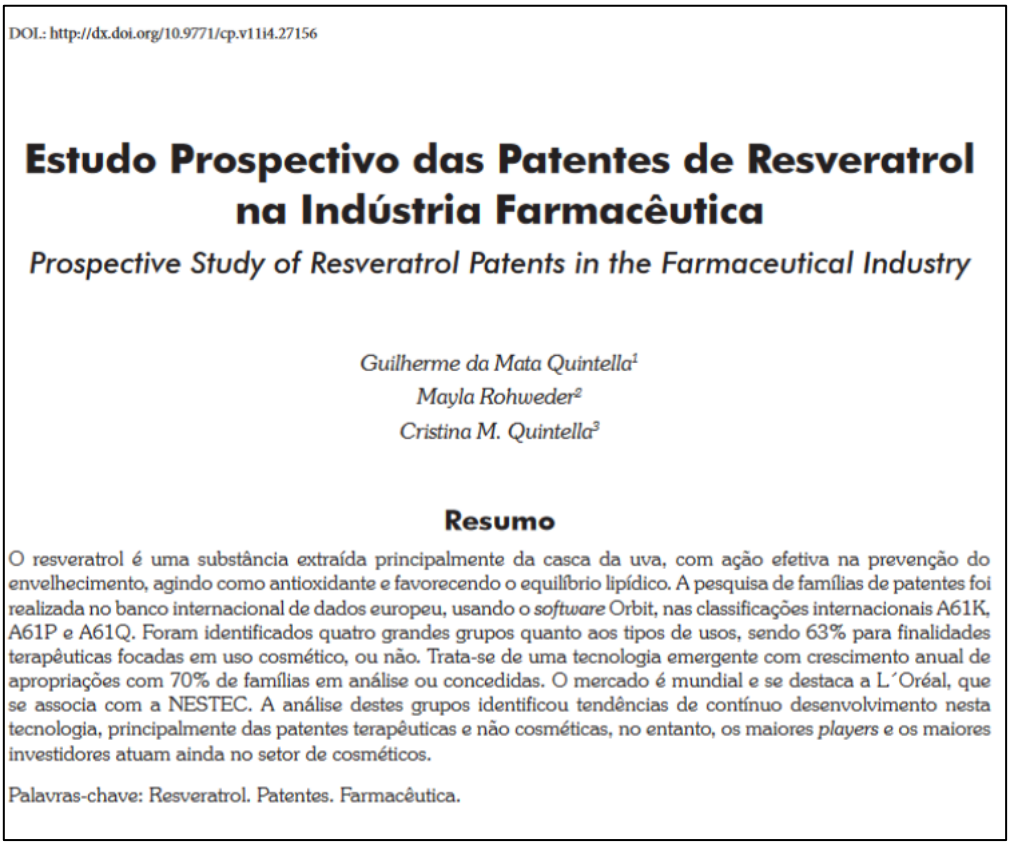
Com relação a tecnologia da vacina do câncer deve continuar a se desenvolver a medida que novas combinações terapêuticas são testadas, sobre tudo na área de imunologia, e a medida em que os pedidos de proteção já encaminhados sejam concedidos e se mostrem economicamente viáveis.

Dada a capilaridade e a sinergia incremental da produção de conhecimento científico espera-se que o trabalho produzido nos capítulos da série PROFNIT se expanda de forma a promover e facilitar a ação dos integrantes da tripla hélice na área farmacêutica.

Finalmente o potencial de marketing e de promoção de informações de utilidade pública utilizado nas campanhas de marketing nas redes sociais é vasto e se renova anualmente nas datas que foram destinadas à sensibilização e promoção destes direitos e deveres, e pode e deve ser explorada como tal.

APÊNDICE 1 – ARTIGO PUBLICADO EM REVISTA QUALIS B3: *ESTUDO PROSPECTIVO DAS PATENTES DE RESVERATROL NA INDUSTRIA FARMACEUTICA*

Dado o tamanho do arquivo, será enviado num arquivo separado, para que o texto dissertativo não seja grande demais. A página inicial é:



DOI.: http://dx.doi.org/10.9771/cp.v11i4.27156

Estudo Prospectivo das Patentes de Resveratrol na Indústria Farmacêutica

Prospective Study of Resveratrol Patents in the Farmaceutical Industry

Guilherme da Mata Quintella[1]
Mayla Rohweder[2]
Cristina M. Quintella[3]

Resumo

O resveratrol é uma substância extraída principalmente da casca da uva, com ação efetiva na prevenção do envelhecimento, agindo como antioxidante e favorecendo o equilíbrio lipídico. A pesquisa de famílias de patentes foi realizada no banco internacional de dados europeu, usando o *software* Orbit, nas classificações internacionais A61K, A61P e A61Q. Foram identificados quatro grandes grupos quanto aos tipos de usos, sendo 63% para finalidades terapêuticas focadas em uso cosmético, ou não. Trata-se de uma tecnologia emergente com crescimento anual de apropriações com 70% de famílias em análise ou concedidas. O mercado é mundial e se destaca a L´Oréal, que se associa com a NESTEC. A análise destes grupos identificou tendências de contínuo desenvolvimento nesta tecnologia, principalmente das patentes terapêuticas e não cosméticas, no entanto, os maiores *players* e os maiores investidores atuam ainda no setor de cosméticos.

Palavras-chave: Resveratrol. Patentes. Farmacêutica.

Fonte: Quintella, G. da M., Rohweder, M., & Quintella, C. M. (2018). Estudo Prospectivo das Patentes de Resveratrol na Indústria Farmacêutica. Cadernos De Prospecção, 11(4), 1110. https://doi.org/10.9771/cp.v11i4.27156. Disponível em https://periodicos.ufba.br/index.php/nit/article/view/27156, acesso em 26nov2021.

DOI.: http://dx.doi.org/10.9771/cp.v11i4.27156

Estudo Prospectivo das Patentes de Resveratrol na Indústria Farmacêutica

Prospective Study of Resveratrol Patents in the Farmaceutical Industry

Guilherme da Mata Quintella[1]
Mayla Rohweder[2]
Cristina M. Quintella[3]

Resumo

O resveratrol é uma substância extraída principalmente da casca da uva, com ação efetiva na prevenção do envelhecimento, agindo como antioxidante e favorecendo o equilíbrio lipídico. A pesquisa de famílias de patentes foi realizada no banco internacional de dados europeu, usando o *software* Orbit, nas classificações internacionais A61K, A61P e A61Q. Foram identificados quatro grandes grupos quanto aos tipos de usos, sendo 63% para finalidades terapêuticas focadas em uso cosmético, ou não. Trata-se de uma tecnologia emergente com crescimento anual de apropriações com 70% de famílias em análise ou concedidas. O mercado é mundial e se destaca a L´Oréal, que se associa com a NESTEC. A análise destes grupos identificou tendências de contínuo desenvolvimento nesta tecnologia, principalmente das patentes terapêuticas e não cosméticas, no entanto, os maiores *players* e os maiores investidores atuam ainda no setor de cosméticos.

Palavras-chave: Resveratrol. Patentes. Farmacêutica.

Abstract

Resveratrol is a substance extracted mainly from the grape skin, with effective action in the prevention of aging, acting as anti-oxidant and improving the lipid balance. Patent families research was conducted at the European international data bank using Orbit software in the international classifications A61K, A61P and A61Q. Four major groups were identified for the types of uses, with 63% for therapeutic purpose. It is an emerging technology with annual growth of appropriations with 70% of households under analysis or granted. The market is world-wide and L'Oréal stands out and develops the technology with NESTEC. The analysis of these groups has identified trends of continuous development in this technology, mainly of therapeutic and non-cosmetic patents, however, the largest players and the largest investors are still in the cosmetics sector.

Keywords: Resveratrol. Patents. Pharmaceutical.

Área tecnológica: Propriedade intelectual. Farmacêutica. Cosméticos.

[1] OAB/BA, Salvador, BA, Brasil.
[2] Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.
[3] Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

Direito autoral e licença de uso: Este artigo está licenciado sob uma Licença Creative Commons.Com essa licença você pode compartilhar, adaptar, para qualquer fim, desde que atribua a autoria da obra, forneça um link para a licença, e indicar se foram feitas alterações.

Artigo recebido em: 07/07/2018
Revisado em: 13/07/2018
Aprovado em: 21/07/2018

1 Introdução

Nas últimas décadas a medicina tem reconhecido cada vez mais o papel dos antioxidantes no combate aos efeitos do envelhecimento celular e na prevenção do câncer. Uma das substâncias que têm sido muito empregadas e estudadas é o resveratrol. Desde que foi identificado pela primeira vez, em 1940, em uma raiz de lírio, e em 1976 na uva, pesquisadores investigam seus benefícios, e de quais vegetais extrair esta substância (RUIVO *et al.* 2015; LEAL *et al.* 2017).

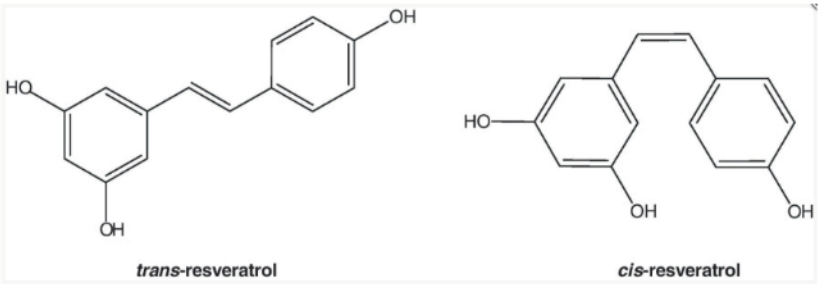
O resveratrol é um composto fenólico, do tipo estibeno, classificado como polifenol flavonoide, extraído predominantemente da casca da uva e do amendoim (CHANG *et al.* 2015; OLIVEIRA; FERREIRA; CATHARINO 2014), sendo a principal substância que leva médicos e nutricionistas a recomendarem o consumo do vinho e do suco de uva. No processo de vinificação, a casca é macerada e deixada em contato com o líquido, de forma que o resveratrol e outras substâncias são extraídos (PRADO *et al.* 2013; TOMÉ-CARNEIRO *et al. 2013).* Essa concentração varia de acordo com o tipo do fruto, as condições de plantio e do processamento da uva. O resveratrol é indicado por atuar como neutralizador dos radicais livres, devido à diminuição do estresse oxidativo (HASLER *et al.* 2004; LANÇON; FRAZZI; LATRUFFE, 2016; MULERO *et al.* 2015; PEREIRA JÚNIOR *et al.* 2013; YANG *et al.* 2016).

Apesar de existirem muitos estudos pré-clínicos que mostram a eficácia dessa substância, em seres humanos seus efeitos não foram totalmente descobertos (GILLESPIE; LENZ 2012). De fato, além de ser um antioxidante, o resveratrol está associado à melhora do perfil lipídico, aumentando o HDL e diminuindo o LDL no sangue, além de diminuir também a agregação plaquetária, e desta forma prevenir o entupimento das artérias (PEREIRA JÚNIOR *et al.* 2013; RUIVO *et al.* 2015; YANG *et al.* 2016). Ele ainda tem função como anti-inflamatório natural, e está associado à prevenção de doenças cardiovasculares, cancerígenas, com efeito antienvelhecimento, neuroprotetor, bem como redução da pressão arterial, homeostase da glicose, imunomodulador e antifadiga (PANGENI *et al.*, 2014). Por conseguinte, se trata de uma substância em alta demanda, o que leva ao seu emprego em diversos remédios, cosméticos e métodos de tratamento.

O resveratrol possui duas formas isómeras, trans e cis-reseratrol, ambas são metabolizadas no fígado ou nas células, através dos metabólitos resveratrol-3-glucurónido e o resveratrol-3-sulfato, as formas principais circulantes no plasma (GAMBINI *et al.* 2013; SOARES FILHO; CASTRO; STAHLSCHMIDT, 2011). Depois disto, o resveratrol e seus metabólitos são distribuídos pelo fígado, coração e rins (MULERO *et al.* 2015).

A Figura 1 mostra a fórmula química do resveratrol é C14H12O3 na sua estrutura molecular:

Figura 1 – Estrutura Molecular



Fonte: Adaptada de GAMBINI *et al.* (2013)

Já existem algumas revisões patentárias do resveratrol, que apontam para uma toxicidade limitada ou inexistente, além de existir uma grande variedade de derivados sintetizados: sejam eles neutracêuticos, cosméticos, de utilidade terapêutica, ou preventiva (PEZZUTO; KONDRATYUK; OGAS, 2013). Estes estudos apontam que a derivação química é uma estratégia eficaz para aumentar os benefícios do resveratrol e diminuir suas desvantagens, no entanto, a "próxima geração" de derivados do resveratrol ainda requer o desenvolvimento de novas estratégias e técnicas (LI *et al*, 2016).

Os produtos à base dessa substância podem ser classificados de acordo com alguns critérios: aplicação, forma, fonte, tipo, canal de distribuição. As aplicações podem ser suplementos alimentares, farmacêuticos ou cosméticos. Quanto à forma, o mercado está dividido em resveratrol em pó, liquido e em forma de comprimidos. As fontes mais comuns são as naturais, podendo vir da casca da uva ou da raiz da *fallopia japônica*. Fontes menores, como o amendoim, existem, mas não são amplamente utilizadas para extração em escala industrial. Os principais canais de distribuição são supermercados, farmácias, lojas de departamentos e vendas *on-line* (FUTURE MARKET INSIGHTS, 2018).

Dadas todas estas possibilidades do resveratrol, tanto terapêuticas quanto comerciais, o objetivo deste trabalho é usar o mapeamento patentário para verificar as perspectivas e tendências no desenvolvimento desta tecnologia, identificando os principais locais de pesquisa e comercialização, e os maiores apropriadores de patentes deste mercado, de forma a delimitar e identificar tendências atuais e futuras do uso do resveratrol.

2 Metodologia

A metodologia foi pautada na busca de documentos patentários utilizando-se o banco de dados Questel através do Orbit Intelligence (Orbit, 2018). Este banco de dados tem a vantagem de traduzir todos os documentos para a língua inglesa, facilitando a leitura e a compreensão de documentos colhidos em mais de 90 países.

As famílias de patentes estão baseadas na data de prioridade do primeiro depósito. Doravante neste trabalho será utilizado apenas o termo patente, ao invés de famílias de patentes, dado que o conteúdo tecnológico é o mesmo.

A pesquisa inicial foi feita buscando-se por palavras-chaves nos campos de conceitos, reivindicações, objeto da invenção e reivindicações independentes. As palavras-chaves pesquisadas foram resveratrol e demais sinônimos registrados no CAS 501-36-0 (Chemical Abstrat Service, Sociedade Americana de Química), utilizando a seguinte gramática:

RESVERATROL+ OR RESVERATROLE+ OR TRANS-RESVERATROL+
OR TAXUSCHINENSISIREHD+

Essa pesquisa inicial foi complementada através da análise dos dados de acordo com a subdivisão dos documentos segundo a classificação internacional de patentes, utilizando-se os seguintes códigos:

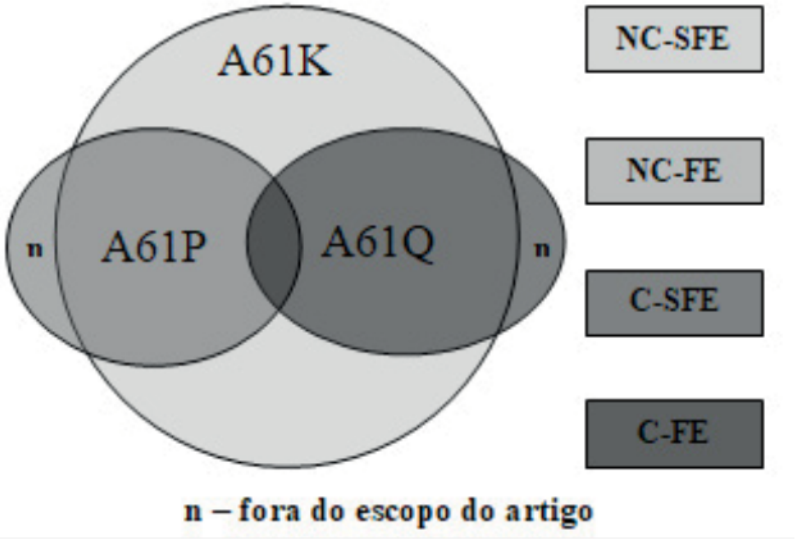
A61K – Preparações para fins médicos, dentários ou de toalete;

A61P – Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou de composições medicinais;

A61Q – Usos específicos de cosméticos ou de preparações similares de toalete.

A coleta dos dados foi realizada entre 16 e 21 de junho de 2018, e implicou na subdivisão dos dados nos conjuntos apresentados na Figura 2, e no número de resultados obtidos, que pode ser visto na Tabela 1.

Figura 2 – Subconjuntos de patentes divididas de acordo com o código de classificação IPC



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2018)

Para a total compreensão da Figura 2 convém destacar que, de acordo com o IPC (International Patent Classification), todas as drogas com fórmulas conhecidas devem ser registradas sob o Código A61K, devendo também ser registradas sob o código A61P caso estejam ligadas a uma ou mais finalidades terapêuticas específicas, e sob o código A61Q caso tenham aplicações cosméticas.

Existem patentes registradas sob os códigos A61P e A61Q que não estão registradas sob o código A61K, contudo estas não se referem a drogas farmacológicas, portanto foram excluídas do escopo deste artigo.

Consequentemente, as patentes de resveratrol podem ser subdivididas em subconjuntos do universo das patentes A61K, identificados na Figura 2 e demarcados na Tabela 1: patentes de drogas não cosméticas e sem finalidade terapêutica específica (NC-SFE); patentes de drogas não cosméticas, com finalidade terapêutica (NC-FE); patentes de drogas cosméticas, sem finalidade terapêutica (C-SFE); e patentes de drogas cosméticas com finalidade terapêutica (C-FE).

Tabela 1 – Escopo do estudo, termos utilizados na busca e o número de resultados obtidos

Resveratrol	A61K	A61P	A61Q	Famílias de patentes	Subconjunto
X				13.469	
X	X			6.496	**Universo**
X	X	NOT	NOT	1.237	**NC-SFE**
X	X	X	NOT	3.173	**NC-FE**
X	X	NOT	X	1.179	**C-SFE**
X	X	X	X	907	**C-FE**

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2018)

Estes dados foram analisados de acordo com o país de origem tomando como objeto a família patentária; o estado da patente compreendendo patentes ativas (concedidas ou em avaliação) e mortas (vencidas, sem pagamento, revogadas); além da evolução anual do número de patentes ativas e mortas.

O número total de patentes encontradas superou treze mil resultados, permitindo uma compreensão geral da distribuição de PI. O número total de patentes farmacêuticas encontradas foi de seis mil quatrocentos e noventa e seis.

3 Resultados e Discussão

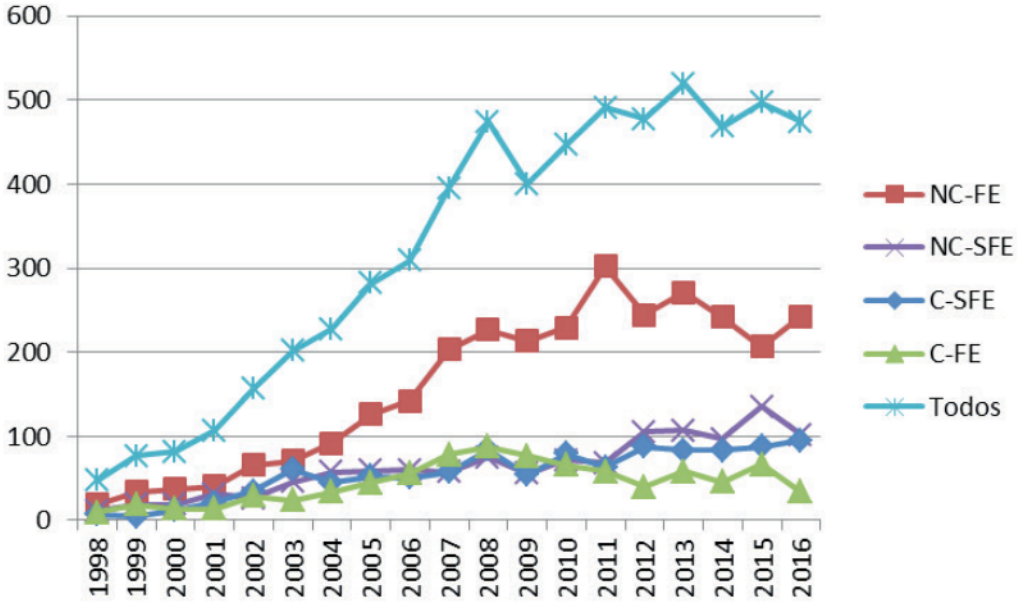
Os dados reunidos na Tabela 1 revelam que, do total de drogas patenteadas, aproximadamente 63% são patenteadas com finalidade terapêutica específica (A61P) contra 37% sem finalidade específica (NC-SFE e C-SFE).

Contudo, quando se leva em consideração este mesmo critério dentro dos subconjuntos de drogas não cosméticas e cosméticas observam-se comportamentos destintos. Com uma diferença maior dentro das aplicações não cosméticas, onde 72% das patentes têm finalidade terapêutica específica (NC-FE), contra 28% sem finalidade específica (NC-SFE). Por sua vez, quando se analisam as drogas cosméticas observa-se que existe um relativo equilíbrio entre as aplicações, sendo que as sem finalidade terapêutica são maioria, correspondendo a 57% (C-SFE), e as terapêuticas a 43% (C-FE).

É possível observar que a vasta maioria das drogas também é patenteada sem aplicações cosméticas 68% (~A61Q), enquanto as cosméticas compreendem 32% do total de documentos encontrados (A61Q).

Ademais, observando a Figura 3, constata-se que a produção de patentes cresceu vertiginosamente desde 1998, quando foram concedidas 47, para perto de 500 patentes com leves flutuações de 2008 em diante. Isto demonstra um contínuo esforço no desenvolvimento desta tecnologia e uma contínua renovação da PI através da pesquisa e lançamento de novas tecnologias.

Figura 3 – Número total de patentes submetidas por ano e número total por subconjunto por ano



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2018)

Constata-se que o número total de patentes cosméticas (A61Q) cresceu continuamente de 1998 até 2007 (passando de 17 a 135 documentos), atingiu um pico em 2008 (172 documentos), e voltou ao patamar anterior no ano subsequente, passando a se manter praticamente estável desta data em diante. Além disso, é possível constatar que o segmento de cosméticos com finalidades terapêuticas vem perdendo espaço de 2008 em diante, enquanto as formulações sem finalidades terapêuticas apresentam um crescimento.

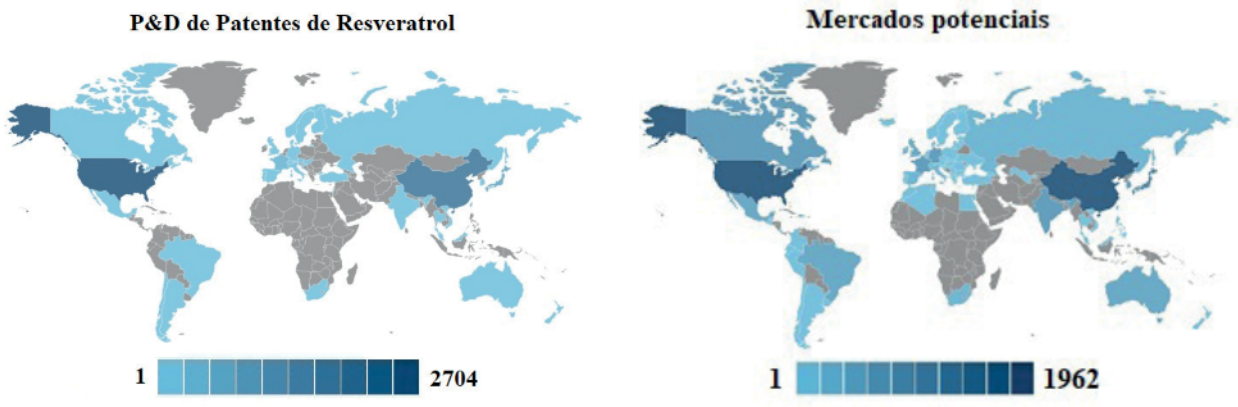
Ao mesmo tempo as drogas sem uso cosmético se desenvolveram de forma muito mais rápida. Em 1998 foram encontradas 30 famílias de patentes, já em 2016 foram encontradas 345 famílias de patentes. Observa-se na Figura 3, que dentro do grupo de documentos não cosméticos, existe um claro predomínio daqueles com finalidade terapêutica específica.

O estudo dos documentos permite obter e mapear em que países estão sendo realizados a P&D com resveratrol. Ao observar a Figura 4A constata-se que os principais produtores de tecnologia são os Estados Unidos e a China, ambos apresentando um número de patentes maior que mil, seguidos por alguns países com centenas de patentes, restando uma vasta maioria com apenas algumas dezenas de patentes. O Brasil se encontra no momento em 17º lugar no *ranking* da produção patentária investigada, com 31 famílias de patentes (Orbit, 2018).

Destaca-se que no quesito de patentes cosméticas a França está em segundo lugar, o que é condizente com sua posição de maior exportadora de cosméticos no mundo (MOTTA; ROCHA, 2008).

Figura 4 – Mapas mundiais para patentes de Resveratrol: (A) P&D; (B) Mercados potenciais

(A) (B)



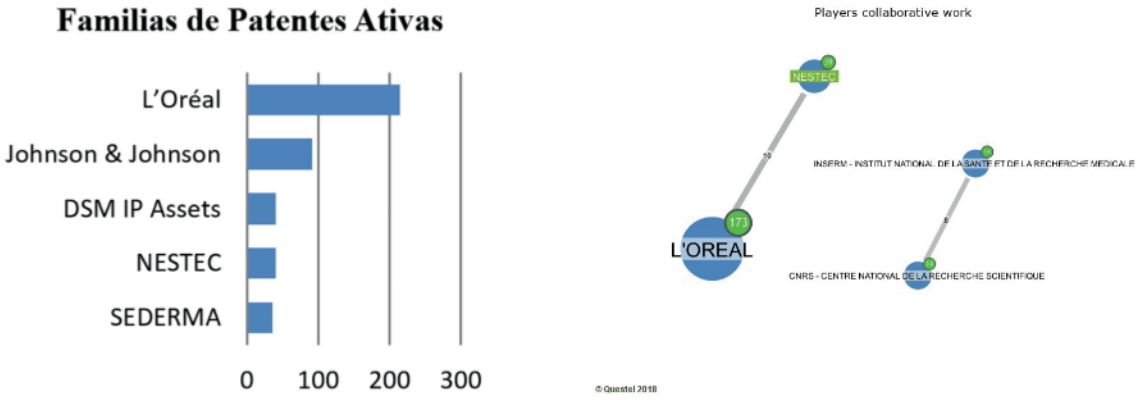
Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2018)

O mapa da Figura 4B revela que os maiores mercados potenciais são de fato os países que mais têm investido em P&D. Contudo o mapa também demonstra que existe uma interpenetração dessa tecnologia em países que não realizam pesquisa, e nestes a escala da presença de patentes estrangeiras é bastante significativa. O Brasil, por exemplo, se encontra no momento em 13º lugar no número de patentes de resveratrol, com 478 famílias, das quais apenas aproximadamente 6% são nacionais.

A análise dos documentos de patentes no critério de proprietários permite identificar os maiores titulares no mercado tecnológico do resveratrol. Para o propósito deste artigo serão destacados os cinco maiores do segmento (Figura 5A).

Figura 5 – (A) Titulares com maior número de patentes de P&D Mundial de Patentes de Resveratrol. (B) cotitularidades patentárias

(A) (B)



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2018)

Disparada em primeiro lugar está a multinacional francesa L'Oréal, com 214 famílias de patentes ativas e 140 famílias mortas, todas para aplicações cosméticas. A L'Oréal é a maior empresa do seguimento de cosméticos no mundo, tendo vendido o equivalente a 26.02 bilhões

de euros em mercadorias no ano de 2017 (L'OREAL, 2018). Esta empresa é a que mais investiu dentro do segmento do resveratrol nas últimas duas décadas, tendo atingido seu apogeu em 2008.

A segunda colocada é a Johnson e Johnson, que tem um total de 92 patentes ativas, das quais apenas 23 não têm finalidade cosmética; a empresa conta com 43 patentes mortas. Esta empresa é uma multinacional estadunidense que atua no setor de farmacêuticos e cosméticos, e teve um volume de vendas em 2017 de 75.5 bilhões de dólares (JOHNSON & JOHNSON, 2018). A empresa mantém um investimento constante ao longo das últimas duas décadas.

Em terceiro lugar está a multinacional Holandesa DSM, com 41 famílias de patentes ativas, das quais apenas nove não são aplicações cosméticas, e 17 famílias inativas. A DSM atua no setor de saúde, nutrição e materiais. Ela teve no ano de 2017 um volume total de vendas de 8.632 bilhões de euros (DSM ROYAL, 2018), mantendo um nível de investimento constante de 2003 até 2016.

Em quarto lugar está a Nestec, com 40 patentes ativas, das quais apenas 12 têm finalidades cosméticas. A empresa tem apenas três famílias inativas. Ela é uma companhia suíça, subsidiária da Nestle, que oferece atividades de pesquisa e consultoria para a controladora e demais subsidiárias. A Nestle teve em 2017 um volume de vendas de 89.791 bilhões de francos suíços, destinando no mesmo ano 1.724 bilhão de francos suíços à sua área de pesquisa (NESTLE, 2018).

Em quinto lugar está a SEDERMA S.A., com 36 famílias de patentes ativas e três famílias de patentes inativas. Todas as patentes desta empresa são no ramo dos cosméticos, o que não é inesperado, pois a empresa se especializa na pesquisa, desenvolvimento e venda de compostos ativos para cosméticos. A Sederma é um braço da CRODA Internacional PLC, multinacional inglesa do ramo de químicos. A CRODA teve um volume de vendas de 1.373 bilhão de libras esterlinas, tendo destinado a 37.5 milhões de libras esterlinas às atividades de pesquisa e desenvolvimento (CRODA, 2018).

A pesquisa também levantou a colaboração dos *players* em P&D (Figura 5B), usando como critério *players* com ao menos 14 patentes e com pelo menos três coautorias; e foram encontradas apenas duas relações. A primeira, entre a Centre National de La Rescherche Scientifique - CNRS e o Institut de la Santé et de la Recherche Médicale – INSERM; e a segunda, entre a L'Oréal e a Nestec.

A primeira relação se dá entre duas organizações públicas francesas dedicadas exclusivamente à pesquisa. A CNRS atua em todas as áreas do conhecimento e a INSERM exclusivamente na área de biologia, medicina e saúde pública. A cooperação das duas se dá em oito patentes não cosméticas, sendo que seis delas não têm fins terapêuticos específicos e duas os têm.

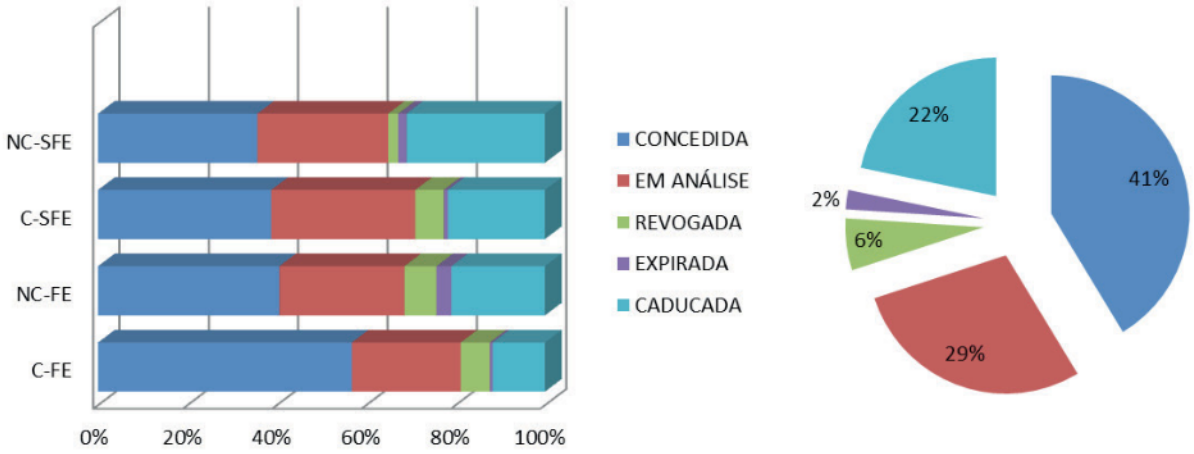
A Nestec colaborou com a L'Oréal em 10 patentes com aplicações cosméticas. Essa colaboração provavelmente está relacionada ao fato de a Nestle possuir 30% do controle acionário da L'Oréal. De fato, observando os cinco maiores jogadores constata-se que eles não têm coautorias em suas patentes, com exceção de uma ou duas patentes sempre com apenas um parceiro.

Assim pode-se afirmar que, no tocante ao desenvolvimento tecnológico na área do resveratrol, ele se dá de forma não colaborativa no nível dos grandes *players*, com redes mais complexas de colaboração entre *players* menores.

A figura 6 apresenta o *Status* Legal dos quatro subconjuntos analisados; e nela é possível se notar que o conjunto com maior porcentagem de patentes ativas, ou seja, concedidas e em

análise, é o de cosméticos com finalidade terapêutica específica, com quase 80%, seguido pelo grupo de cosméticos não terapêuticos. Há de se notar o mesmo comportamento nas aplicações não cosméticas, onde as patentes ativas com finalidade terapêutica também superam as sem finalidade específica.

Figura 6 – *Status* Legal por Subconjunto e *Status* Legal da Soma dos Conjuntos em Porcentagem



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2018)

Um dado significativo é que o número de patentes revogadas é alto em três dos segmentos analisados (C-FE, NC-FE e C-SFE). Patentes revogadas são aquelas que chegaram a ser concedidas, mas que vieram a óbito em decorrência de processos administrativos junto aos cartórios de patentes, ou por conta de processos judiciais. As duas maiores causas de revogação são a violação de outras patentes e a invalidação de patentes por desatenção a requisitos como anterioridade e originalidade (SUZUKI 2018).

4 Considerações Finais

Foi observado que quase metade do total de patentes com resveratrol foram registradas sob o IPC A61K (Tabela 1). Dentro desse grupo, constatou-se a prevalência de patentes associadas também ao grupo A61P, o que revela que a maior parte dos documentos propõe um uso terapêutico específico para essa substância.

Dentro dos subconjuntos foram identificados os seguintes comportamentos: o grupo de patentes cosméticas (C-FE e C-SFE) é menor do que o grupo das patentes não cosméticas (NC-FE e NC-SFE). Dentro deste conjunto as aplicações sem finalidade terapêutica (C-SFE) vêm crescendo e as com finalidade terapêutica vêm diminuindo (C-FE), enquanto as aplicações não cosméticas vêm crescendo, quer tenham finalidade terapêutica ou não (Figura 3).

Este crescimento, com o predomínio dos documentos englobados pelo código A61P, já era esperado devido às características terapêuticas associadas ao uso desta substância. Ainda é possível ver que a maior parte dos subconjuntos de patentes se caracteriza por crescente e contínuo avanço do número patentário.

Contudo, o estudo mostra, também, que os maiores investidores em P&D são empresas com grande *know how* na parte de cosméticos (Figura 5A).

O comportamento encontrado está alinhado com os relatórios econômicos do mercado de resveratrol (FUTURE MARKET INSIGHTS, 2018; KYONG, P., 2018), realizados por empresas particulares especializadas em análise de mercado, os quais preveem um contínuo desenvolvimento deste seguimento, à medida que cresce a conscientização dos benefícios terapêuticos do resveratrol em meio aos consumidores. Inclusive, os relatórios chamam a atenção para o potencial que as aplicações cosméticas têm de crescimento econômico nos próximos anos.

Do ponto de vista do investimento, foi visto que o cenário é marcado pela presença de grandes empresas voltadas ao mercado de cosméticos (Figura 5A), as quais investem uma grande quantia de dinheiro em seus setores de pesquisa e desenvolvimento. Sobre estas, ainda é possível afirmar que o mercado no qual elas estão é competitivo, ao ponto de não haver muitas colaborações (Figura 5B). Outro fato que aponta para a competitividade do setor é o percentual de patentes revogadas (Figura 6), que indica uma contínua vigilância por parte dos depositantes.

Constata-se, ainda, que os maiores mercados do resveratrol estão nos países que mais investem nessa tecnologia, existindo mercados menores que importam estes produtos sem praticar desenvolvimento tecnológico nesta área (Figura 4).

4.1 Perspectivas Futuras

Quanto às perspectivas futuras, não foram encontrados dados que apontem para uma diminuição no ritmo de desenvolvimento desta tecnologia. Pelo contrário, pois o investimento no uso farmacêutico do resveratrol tem se mostrado contínuo, e relativamente estável desde 2008 (Figura 3). O que, aliado à perspectiva de aumento do mercado prevista nos relatórios de mercado, mostra alto potencial ainda para pesquisa e desenvolvimento, acadêmico e tecnológico (PEZZUTO; KONDRATYUK; OGAS, 2013; LI *et al.*, 2016), apontando para uma tecnologia realmente promissora.

Referências

CHANG, G. R.; CHEN, P. L.; HOU, P. H.; MAO, F. C. Resveratrol Protects Against Diet-Induced Atherosclerosis by Reducing Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Inhibiting Inflammation in Apolipoprotein E-Deficient Mice. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 18, n. 11. p. 1.063. 2015.

CRODA; **2017 Anual Report.** 2018. Disponível em: >https://www.croda.com/mediaassets/files/corporate/investors/annual-reports/2017-annual-report.pdf>. Acesso em: 28 jun. 2018.

DSM ROYAL; **Royal DSM Integrated Annual Report 2017.** 2018. Disponível em: <https://www.nestle.com/asset-library/documents/library/documents/financial_statements /2017-financial-statements-en.pdfhttps://annualreport.dsm.com/content/dam/annualreport /ar2017/en_US/documents/DSM-Annual-Report-2017.pdf>. Acesso em: 28 jun. 2018.

FUTURE MARKET INSIGHTS. **Resveratrol Market**: Global Industry Analysis and Opportunity Assessment 2017-2027. 2018. Disponível em: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/resveratrol-market>. Acesso em: 28 jun. 2018

GAMBINI, J.; LÓPEZ-GRUESO, R.; OLASO-GONZÁLEZ, G.; INGLÉS, M.; ABDELAZID, K.; EL ALAMI, M.; BONET-COSTA, V.; BORRÁS, C.; VIÑA, J. Resveratrol: distribución, propiedades y perspectivas. **Revista Española de Geriatría y Gerontología**, v. 48, n. 2, p.79–88, 2013.

GILLESPIE, N. D.; LENZ, T. L. Resveratrol. **American Journal of Lifestyle Medicine**, v. 6, n. 5, p. 390-392, 2012.

HASLER, C. M.; BLOCH, A. S.; THOMSON, C. A.; ENRIONE, E.; MANNING, C. Position of the American Dietetic Association: functional foods. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 104, n. 5, p. 814-826, 2004.

JOHNSON & JOHNSON; **What You Need to Know About Johnson & Johnson's 2017 Full Year Earnings Report**. 2018. Disponível em: <https://www.jnj.com/latest-news/what-you-need-to-know-about-johnson-johnsons-2017-full-year-earnings-report>. Acesso em: 28 jun. 2018.

KYONG, P. Global Trans Resveratrol Market 2018- DSM, Evolva, Sabinsa, InterHealth, Maypro, Laurus Labs. **Anglophone Tribune**. 2018. Disponível em: <https://anglophonetribune.com/business/global-trans-resveratrol-market-2018-dsm-evolva-sabinsa-interhealth-maypro-laurus-labs/>. Acesso em: 28 jun. 2018.

L'OREAL; **Anual Report -2017**.2018. Disponível em: <https://www.loreal-finance.com/en/annual-report-2017/key-figures>. Acesso em: 28 jun. 2018.

LANÇON, A.; FRAZZI, R.; LATRUFFE N. Anti-Oxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Properties of Resveratrol in Ocular Diseases. **Molecules**, v. 21, n. 3, p. 304, 2016. <https://doi.org/10.3390/molecules21030304>. Acesso em: 28 jun. 2018.

LANGCAKE, P.; PRYCE, R.J. The Production of Resveratrol by Vitis Vinifera and other Members of the Vitaceae as a Response to Infection or Injury. **Physiological Plant Pathology**, v. 9, n. 1, p. 77-86, 1976.

LEAL, J. B.; CARVALHO, F. O.; GONÇALVES, D. C.; LEAL, J. B.; SILVA, G. C. L.; CARNEVALI JÚNIOR, L. C.; HOEFEL, A. L. Resveratrol: Composição Química e seus Benefícios à Saúde. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 11, n. 67, p. 620-629, 2017.

LI, C.; XU, X.; TAO, Z.; SUN, C.; PAN, Y. Resveratrol derivatives: an updated patent review (2012-2015). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 26, n. 10, p. 1.189-1.200, 2016.

MOTTA, L. A. S.; ROCHA, A. L. P. **Uma análise da aplicação da matriz de portfólio de Kraljic no processo de compra de uma empresa de cosméticos no Brasil**. 2008. 102 f. Dissertação (Mestrado em Administração) - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

MULERO, J.; ABELLÁN, J.; ZAFRILLA, P.; AMORES, D.; HERNÁNDEZ SÁNC HEZ, P. Bioactive Substances with Preventive Effect in Cardiovascular Diseases. **Nutr Hosp**., v. 32, n. 4, p. 1.462-1.467, 2015.

NESTLE; **Consolidated Financial Statements of the Nestlé Group 2017.** 2018. Disponível em: <https://www.nestle.com/asset-library/documents/library/documents/financial_statements/2017-financial-statements-en.pdf>. Acesso em: 28 jun. 2018.

OLIVEIRA, D. N.; FERREIRA, M. S.; CATHARINO, R. R. Rapid and Simultaneous *in situ* Assessment of Aflatoxins and Stilbenes Using Silica Plate Imprinting Mass Spectrometry Imaging. **Plos One**, v. 9, n. 3, e90901, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090901>. Acesso em: 28 jun. 2018.

ORBIT de Paris, França. **Banco de dados**. 2018. Disponível em: <http://www.orbit.com>. Acesso em: 21 jun. 2018.

PANGENI, R.; SAHNI, J. K.; ALI, J.; SHARMA, S.; BABOOTA, S. Resveratrol: Review on Therapeutic Potential and Recent Advances in Drug Delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 11, n. 8, p. 1.285-1.298, 2014. Disponível em: <DOI: 10.1517/17425247.2014.919253>. Acesso em: 28 jun. 2018.

PEREIRA JÚNIOR, E. S.; MEDEIROS, N. S.; DANI, C.; FUNCHAL, C. Suco de uva: fonte de compostos bioativos com benefício à saúde. **Nutrição Brasil**, v. 12, n. 3, 2013.

PEZZUTO, J. M.; KONDRATYUK, T. P.; OGAS, T. Resveratrol derivatives: a patent review (2009 – 2012). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 23, n. 12, p. 1.529-1.546, 2013.

PRADO, A. K. M.; CAETANO, M. H.; BENEDETTI, R.; BENEDETTI, P. D. C. D. Os Efeitos do Consumo de Vinho na Saúde Humana. **Revista Científica Unilago**, v. 1, n. 1, p. 109-128, 2013.

RUIVO, J.; FRANCISCO, C.; OLIVEIRA, R.; FIGUEIRAS, A. The main potentialities of resveratrol for drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 3, p. 499-513, 2015.

SOARES FILHO, P. R.; CASTRO, I.; STAHLSCHMIDT, A. Efeito do vinho tinto associado ao exercício físico no sistema cardiovascular de ratos espontaneamente hipertensos. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 96, n. 4, p. 277-283, 2011.

SUZUKI, H. Uso Estratégico de Propriedade Intelectual e Informações Tecnológicas: Foco no setor farmacêutico. **Oficina: Inovação Farmacêutica & Propriedade Intelectual**, 2018. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia; Salvador, 2018.

TOMÉ-CARNEIRO, J.; LARROSA, M.; GONZÁLEZ-SARRÍAS, A.; TOMÁS-BARBERÁN, F. A.; GARCÍA-CONESA, M. T.; ESPÍN, J. C. Resveratrol and Clinical Trials: The Crossroad from In Vitro Studies to Human Evidence. **Current Pharmaceutical Design**, v. 19, n. 34, p. 6.064-6.093, 2013. Disponível em: <doi:10.2174/13816128113199990407>. Acesso em: 28 jun. 2018.

YANG, L.; ZHANG, Y.; ZHU, M.; ZHANG, Q.; WANG, X.; WANG, Y.; LIU, F. Resveratrol Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury Through Up-Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor B. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 101, p. 1-9, 2016.

Sobre os autores

Guilherme da Mata Quintella

E-mail: guilherme.quintella@gmail.com
Bacharel em Direito pela Universidade Católica do Salvador. Acadêmico com ampla experiência na pesquisa como bolsista do CNPQ e da FAPESB. Como Advogado atua profissionalmente voltando-se para a solução célere das demandas, além de elaborar respostas a consultas jurídicas em níveis legislativo e administrativo.

Mayla Rohweder

E-mail: maylarohweder@gmail.com
Graduada em Biomedicina pela FTC (2008). Pós-Graduada em análises clínicas pela SBAC (2012). Atua como Coordenadora de Pesquisa Clínica no CEPARH (Centro de Pesquisa e Assistência em Reprodução Humana) desde

2011, onde desenvolveu diversos estudos clínicos fase 3, correspondentes ao TRL 8 na escala de maturidade tecnológica. Ministrou diversas palestras dentro do CEPARH, voltadas para a qualificação técnica e procedimental em pesquisa clínica, além de desenvolver e ministrar o curso de Humanização no atendimento, desde 2013, onde trata de noções de administração, qualidade de atendimento e acolhimento ao público. Teve por duas vezes a oportunidade de apresentar a palestra intitulada Pesquisa Clínica para os alunos do PROFNIT - Ponto focal UFBA, onde introduziu os alunos às realidades regulatórias e práticas do desenvolvimento tecnológico no setor farmacêutico. Também, realizou curso da ONA sobre Sistema Brasileiro de Acreditação para Avaliadores (2010), e do Programa de Capacitação de Centros Libbs (2014), realizado pela PRAHEALTHSCIENCES em parceria com a LIBBS. Também atuou como secretária da SOBRAGE (Sociedade Brasileira de Ginecologia Endócrina) onde participou da comissão organizadora do IV Congresso Norte Nordeste de Ginecologia Endócrina (2014).

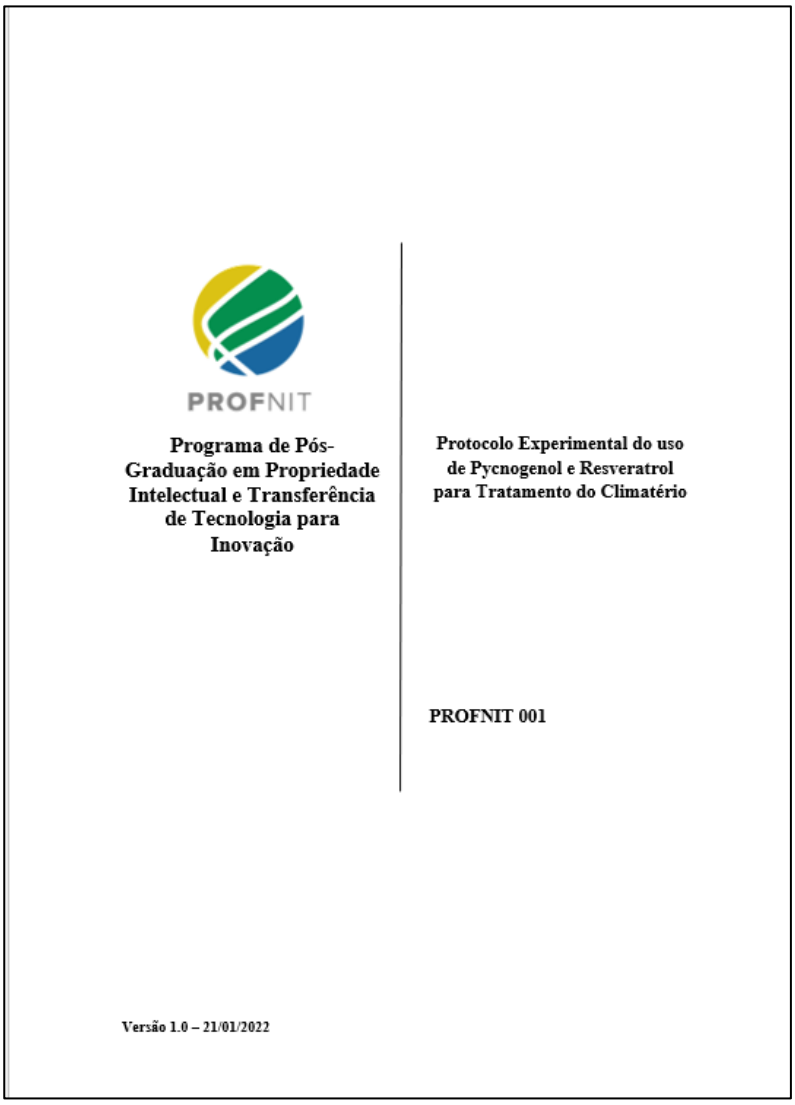
Cristina M. Quintella

E-mail: cristina@ufba.br

Bacharel em Física (Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1983). Mestre em Físico-Química (Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1985). Doutora interdisciplinar em Ciências Moleculares (University of Sussex, UK, 1993). Tem diversas capacitações em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia (PI e TT) pela OMPI e INPI. É Prof. Titular da Universidade Federal da Bahia, onde coordena o LabLaser/IQ/UFBA desde 1994, e atua principalmente em: dinâmica e cinética molecular; espectroscopias; interfaces; biotecnologia, produção e transporte de petróleo; CO2; instrumentação. Seu grupo ganhou o Prêmio Petrobrás de Tecnologia 4 anos consecutivos (2003 a 2006) em três temas distintos e o Prêmio Inventor Petrobras em 2008 e 2010. É inventora de 41 patentes, sendo 4 internacionais pelo PCT, e concedidas nos EUA, Grã-Bretanha, Japão e Rússia. Várias tecnologias que desenvolveu são já inovação tecnológica sendo utilizadas pela sociedade, por exemplo, pelas empresas QUIMIS, PETROBRAS, COSERN, e outras mais novas de base tecnológica atuando, por exemplo no EMBRAPII. No momento está Bolsista de Produtividade Desen. Tec. e Extensão Inovadora do CNPq - Nível 2. Tem atuação em negociação; prospecção tecnológica; PI e TT. Implantou e coordenou o Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT) na UFBA (2005 a 2014). Foi a primeira Coordenadora de Inovação da UFBA (2010 a 2014), coordena desde 2004 a Rede NIT-NE que compreende 52 instituições dos 9 estados do NE do Brasil e de outros estados. Está Presidente da Associação Fórum Nacional de Gestores de Inovação e Transferência de Tecnologia - FORTEC (2014-18). Orientou ou orienta mais de 24 DR, 29 MS, 104 IC e 83 orientações tecnológicas (ITI e DTI), além de 11 supervisões de pós-doutoramento. Possui 21 anos de experiência na coordenação de projetos individuais (CNPq), institucionais (PIBIC/UFBA, Núcleo de Propriedade Intelectual UFBA-UFPb-UFS-CEFETBA) e interinstitucionais (PADCT3, CYTED/LCDs, CTPetro/CNPq, CTPetro/FINEP, CTHidro/FINEP, CTInfra/FINEP, TIB/Verde e Amarelo/CNPq). Participou da elaboração e do Comitê Gestor do PRODOC multi-institucional da Bahia. Coordenou o PIBIC institucional. Dentro da rede NIT-NE foi responsável junto ao CNPq por mais de 180 bolsas DTI e ITI dos bolsistas atuantes em cada NIT sob orientação imediata dos Coordenadores de NITs. Idealizou e coordenou a criação do SISBIC-UFBA - Sistema de Avaliação de Mérito das Bolsas de Iniciação da UFBA, que é utilizado até hoje. Criou o Portal da Inovação da Rede NIT-NE / APPITTe com cadastro de usuários, de organizações, de Propriedade Intelectual, Transferência de tecnologia, gestão remota técnica e financeira de projetos, sistema de e-mails, relatórios de gestão, ferramentas dos Núcleos de Inovação Tecnológica, entre outros, o qual, em maio/18 tinha 2.998 usuários, 1.591 inventores cadastrados; 52 organizações de todo o Brasil (academia, governo e empresas); 800 PI cadastradas em diversos e múltiplos setores empresariais (www.portaldainovacao.org). Propôs e está Coordenadora Acadêmica Nacional do PROFNIT - Mestrado Profissional gratuito em cadeia nacional em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação (www.profnit.org.br) que compreende 28 Pontos Focais em 20 estados do Brasil, com 620 alunos regulares e mais de 300 docentes.

APÊNDICE 2 - MINUTA DE PROTOCOLO DE PESQUISA CLÍNICA DE FASE 3

Dado o tamanho do arquivo, será enviado num arquivo separado, para que o texto dissertativo não seja grande demais. A página inicial do protocolo *"Estudo Clínico Prospectivo, Comparativo, Randomizado, Duplo-Cego e Paralelo para Avaliação do Efeito do uso Contínuo da Associação Pycnogenol 150mg/ Resveratrol 100mg em Comparação ao Pycnogenol 200mg/Resveratrol 150mg no Alívio dos Sintomas Relacionados ao Período De Climatério"* é:


PROFNIT

Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação

Protocolo Experimental do uso de Pycnogenol e Resveratrol para Tratamento do Climatério

PROFNIT 001

Versão 1.0 – 21/01/2022

Fonte: Autoria própria (2022)

Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação

Protocolo Experimental do uso de Pycnogenol e Resveratrol para Tratamento do Climatério

PROFNIT 001

Versão 1.0 – 21/01/2022

Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação - PROFNIT

PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO

"ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO, COMPARATIVO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E PARALELO PARA AVALIAÇÃO DO EFEITO DO USO CONTÍNUO DA ASSOCIAÇÃO PYCNOGENOL 150MG/ RESVERATROL 100MG EM COMPARAÇÃO AO PYCNOGENOL 200MG/RESVERATROL 150MG NO ALÍVIO DOS SINTOMAS RELACIONADOS AO PERÍODO DE CLIMATÉRIO".

IDENTIFICAÇÃO DO PROTOCOLO: PROFNIT 001

VERSÃO: 1.0 – 21/01/2022

PRODUTOS: PYCNOGENOL 150MG + RESVERATROL 100MG/ PYCNOGENOL 200MG +RESVERATROL 150MG

FASE DE DESENVOLVIMENTO: Fase III

ELABORADO POR:
Mayla Rohweder

PATROCINADOR:

CONFIDENCIALIDADE:
Atenção! Este documento contém informações sigilosas e comerciais que são confidenciais e não devem ser divulgadas, a menos que tal divulgação seja exigida por órgãos oficiais ou regulatórios. Este protocolo não pode ser usado ou alterado sem o consentimento da autora ou do PROFNIT.

INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS RELEVANTES:

Título do protocolo: "ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO, COMPARATIVO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E PARALELO PARA AVALIAÇÃO DO EFEITO DO USO CONTÍNUO DA ASSOCIAÇÃO PYCNOGENOL 150MG/ RESVERATROL 100MG EM COMPARAÇÃO AO PYCNOGENOL 200MG/RESVERATROL 150MG NO ALÍVIO DOS SINTOMAS RELACIONADOS AO PERÍODO DE CLIMATÉRIO".		
Número de identificação: PROFNIT 001	**Data:** 21/01/2022	**Fase de desenvolvimento:** Fase III

Autora:
Nome:Mayla Rohweder
Telefone de contato: (71) 98819-8846
E-mail: maylarohweder@gmail.com

Pessoa autorizada pelo patrocinador a assinar protocolo e emendas:
Nome:
Endereço:
Telefone de contato:
E-mail:

Coordenador do estudo:
Nome:
Endereço:
Telefone de contato:
E-mail:

Consultor médico do estudo:
Nome: Dr.
Endereço:
Telefone de contato:
E-mail:

Sumário

SINOPSE 6
LISTA DE ABREVIAÇÕES E DEFINIÇÃO DE TERMOS 9
1. INTRODUÇÃO 10
2. OBJETIVOS DO ESTUDO 12
2.1 Objetivo Primário 12
2.2 Objetivos Secundários 12
3. DELINEAMENTO DO ESTUDO 13
3.1 Tipo de Estudo 13
3.2 Desfechos Clínicos 13
3.2.1 Desfecho Clínico Primário 13
3.2.2 Desfechos Clínicos Secundários 13
3.3 População do Estudo 14
3.3.1 Critérios de Inclusão 14
3.3.2 Critérios de Exclusão 15
3.3.3 Critérios de Descontinuação 16
3.4 Plano do Estudo 16
3.4.1 Descrição do Estudo 16
3.4.2 Fluxograma do Estudo 21
3.4.3 Duração Prevista do Estudo 21
3.4.4 Consultas 22
3.4.5 Procedimentos para descontinuação da paciente do estudo 27
3.4.6 Procedimentos em caso de perda de seguimento 27
3.4.7 Procedimentos para diminuição de vieses 28
4. MEDICAMENTO 28
4.1 Medicamento Investigacional 28
4.2 Randomização e Cegamento 29
4.2.1 Procedimentos de Quebra de Cegamento 29
4.3 Posologia e Modo de Uso 29
4.4 Uso de medicação de resgate 30
4.5 Apresentação e Rotulagem 30
4.6 Dispensação do Medicamento 30
4.7 Contabilidade do Medicamento 31
4.8 Adesão ao Tratamento e Omissão de Dose 32
4.9 Medicamentos Não Permitidos Durante o Estudo 32
4.10 Registro de Medicação Concomitante 34

5. DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS ESPECÍFICOS 34
5.1 Identificação das Pacientes 34
5.2 Anamnese 35
5.3 Dados demográficos 36
5.4 Exame físico, altura, peso e sinais vitais 36
5.5 Exame ginecológico 36
5.7 Exames laboratoriais 36
5.7.1 Exames laboratoriais sanguíneos e de urina 37
5.7.2 Colpocitologia Oncótica 37
5.7.3 Mamografia Bilateral 39
5.7.4 Ultrassonografia pélvica transvaginal 39
5.7.5 Eletrocardiograma 40
5.8 Grau de Satisfação do Tratamento pela Paciente 41
5.9 Grau de Satisfação do Tratamento pelo Investigador 41
5.10 Diário da Paciente 42
5.11 Menopause Rating Scale 44
6. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA 44
6.1 Parâmetro Primário de Avaliação 44
6.2 Parâmetros Secundários de Avaliação 45
6.2.1 Variação do escore das EVN para os sintomas do climatério após cada ciclo de tratamento. 45
6.2.2 Padrão de sangramento 45
6.2.3 Avaliar a consumo de medicação resgate 45
7. SEGURANÇA 45
7.1 Exames Laboratoriais 46
7.2 Exames físicos e sinais vitais 46
7.3 Exames ginecológico 46
7.4 Eventos adversos 47
7.4.1 Definição de evento adverso 47
7.4.2 Classificação dos eventos adversos 47
7.4.3 Intensidade 47
7.4.4 Relação Causal 48
7.4.5 Relato dos eventos adversos 49
7.4.6 Seguimento dos eventos adversos 49
7.5 Eventos adversos graves 49
7.5.1 Relato dos eventos adversos graves 50

8. ESTATÍSTICA 50
8.1 Tamanho da amostra 50
8.2 População de análise 51
8.2.1 População de Análise de Segurança com Intenção de Tratar (ITT) 51
8.2.2 Populações de Análise de Eficácia com Intenção de Tratar (ITTe) 51
8.2.3 Populações de Análise de Eficácia Por Protocolo (PP) 51
8.3 Análises Estatísticas 51
8.3.1 Análise dos Dados Demográficos e Outras Características Basais 52
8.3.2 Análises de Eficácia 52
8.3.3 Análises de Segurança 54
8.4 Análise Interina 54
8.5 Desvios do Plano Estatístico Original 54
8.6 Manuseio de Dados Faltantes ou Inválidos 54
9. ACESSO AO DOCUMENTO FONTE 54
9.1 Reportando Dados ao Patrocinador 55
9.2 Preenchendo a Ficha Clínica (CRF) 55
10. CONTROLE DE QUALIDADE E MONITORIA DO ESTUDO 56
11. SUSPENSÃO, TÉRMINO E CONCLUSÃO DO ESTUDO 57
12. ÉTICA 57
12.1 Revisão pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) 57
12.2 Procedimentos do TCLE 58
12.3 Confidencialidade dos Dados 58
13. GERENCIAMENTO E ARQUIVO DE DADOS 59
14. POLÍTICA DE PUBLICAÇÃO 59
15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 59

SINOPSE

Título do estudo:

"ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO, COMPARATIVO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E PARALELO PARA AVALIAÇÃO DO EFEITO DO USO CONTÍNUO DA ASSOCIAÇÃO PYCNOGENOL 150MG/ RESVERATROL 100MG EM COMPARAÇÃO AO PYCNOGENOL 200MG/RESVERATROL 150MG NO ALÍVIO DOS SINTOMAS RELACIONADOS AO PERÍODO DE CLIMATÉRIO".

Identificação do protocolo: PROFNIT 001

Medicamentos em estudos:

Pycnogenol 150mg/ resveratrol 100mg
Pycnogenol 200mg/ resveratrol 150mg

Fase de desenvolvimento:	**Via de administração:**
Fase III	Via oral

Delineamento do estudo:

Estudo clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado e de grupos paralelos.

Objetivos:

Objetivo primário:
Demonstrar a eficácia do tratamento da associação das substâncias propostas de uso cotidiano pelas pacientes que se encontram no período de climatério.

Objetivos secundários:

Avaliar a melhora dos sintomas relacionados à pré-menopausa, como problemas com sono, comportamento sexual, ansiedade, memória, depressão, dores em geral, palpitação, cansaço, tontura, nervosismo e formigamento.

Avaliar o padrão de sangramento, perfil lipídico, bioquímico e inflamatório, e melhora no escore dos sintomas durante o estudo.

Avaliar o uso de medicação de resgate específica nos dois grupos de tratamento.

Avaliar o grau de satisfação da paciente ao tratamento submetido.

Analisar os efeitos sobre a qualidade de vida das pacientes, quando comparados os dois grupos de tratamento.

Avaliar a segurança e tolerabilidade do medicamento do estudo, comparando as duas dosagens.

População do estudo:

Mulheres com idade entre 42 e 58 anos que ainda tenham menstruação e que haja a presença de pelo menos 3 sintomas relacionados ao climatério de intensidade moderada a severa (escore maior ou igual a 2 pontos), de acordo com a Escala de Avaliação da Menopausa (MRS) e que não apresentem nenhuma patologia severa nos exames de sangue, mamografia, ultrassonografia, eletrocardiograma e teste de Papanicolau normais.

Número de pacientes no estudo:	**Duração do tratamento:**
248 pacientes selecionados; 198 pacientes randomizados; 128 finalizados	24 semanas de uso

Posologia e administração:

Dose oral única diária, preferencialmente no mesmo horário.

Critérios de Inclusão

1) Mulheres com idade entre 42 e 58 anos, que não tenham desejo de engravidar durante o período do estudo;
2) Disposição para o uso de método contraceptivo de barreira (preservativo) durante o período do estudo;
3) Disposição para cumprir as exigências do estudo pelo período pretendido;
4) Competência para consentir em participar do estudo e assinar o TCLE;
5) Mulheres com diagnóstico médico de pré-menopausa, em que haja a presença de pelo menos de 3 sintomas relacionados ao climatério de intensidade moderada a severa (escore maior ou igual a 2 pontos) de acordo com a Escala de Avaliação da Menopausa (MRS);
6) Ter acesso a internet e telefone.

Critérios de Exclusão

1) Gravidez ou lactação atual ou durante os três meses antes do início do estudo (VS);
2) Colpocitologia oncótica compatível com neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) ou câncer cervical;
3) Hipersensibilidade conhecida a produtos contendo ibuprofeno, pycnogenol e resveratrol;
4) Necessidade iminente de histerectomia;
5) Alterações significativas nos exames laboratoriais;
6) Uso prévio de métodos hormonais, considerando os seguintes períodos em relação ao início do estudo:

i. Contraceptivo hormonal combinado, danazol, SIU liberador de levonorgestrel ou progestagênio (oral ou implante subcutâneo): ≤ 6 meses;
ii. Agonistas do GnRH ou acetato de medroxiprogesterona: ≤ 12 meses;

7) Histórico conhecido de doença gastrointestinal, urológica ou doença inflamatória pélvica atual, que possam causar sintomas semelhantes ao do climatério;
8) Evidência de patologia uterina/anexial conforme segue:
   i. Mioma submucoso (qualquer tamanho),
   ii. Mioma intramural > 4 cm,
   iii. Mioma subseroso> 6 cm
   iv. Pólipo endometrial (qualquer tamanho)
   v. Tumor anexial que não se enquadre no diagnóstico de endometrioma e/ou cisto funcional;
9) Pacientes com endometrioma > 3 cm no exame de ultrassonografia pélvica transvaginal;
10) Histórico ou suspeita de câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de ovário ou neoplasia hormônio dependente;
11) Doença mental ou crônica sistêmica significativa, que possa interferir na avaliação da dor ou na capacidade de completar o estudo;
12) Hiperlipidemia (na presença de fatores de risco clinicamente identificados, como por exemplo, diabetes, tabagismo, hipertensão arterial, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, antecedente familiar de dislipidemias);
13) Tabagismo em mulheres ≥ 35 anos
14) Obesidade grau 3 (IMC ≥ 40 kg/m^2)
15) Pacientes em tratamento com as seguintes terapias:
   i. Anti-hipertensivos
   ii. Diurético (particularmente o triantereno
16) Qualquer condição que contraindique o uso de ibuprofeno, pycnogenol e resveratrol;
17) Alterações clinicamente significativas nos parâmetros solicitados na Visita de Seleção;
18) Participação em pesquisa com outro medicamento há menos de doze meses antes do início do estudo;
19) Parentesco com investigadores ou membros da equipe do estudo.

LISTA DE ABREVIAÇÕES E DEFINIÇÃO DE TERMOS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CGI-S	*Clinical Global Impressions Scale - Severity*
CGI-I	*Clinical Global Impressions Scale - Improvement*
CGI-E	*Clinical Global Impressions Scale - Effects*
COCs	Contraceptivos Orais Combinados
CRF	Ficha Clínica (*Case Report Form*)
EA	Evento Adverso
EAG	Evento Adverso Grave
EVN	Escala Visual Numérica
FC	Frequência cardíaca
GCP	*Good Clinical Practice*
GnRH	Agonista do Hormônio Liberador de Gonadotrofina
HDL	Colesterol HDL (fração de alta densidade)
LDL	Colesterol LDL (fração de baixa densidade)
MRS	Menopause Rating Scale
PA	Pressão arterial
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO (AST)	Transaminase Glutâmico Oxalacética (aspartato aminotransferase)
TGP (ALT)	Transaminase Glutâmico Pirúvica (alaminaaminotransferase)

1. INTRODUÇÃO

O climatério é a fase de transição entre a vida reprodutiva e a menopausa da mulher. Ela ocorre por volta dos 40 a 55 anos, trazendo consigo sintomas extremamente desconfortáveis para as mulheres. Dentre estes sintomas estão: fogachos, insônia, irritabilidade, fadiga, etc. (FILHO, *et al. 2015)*. Isso ocorre devido à queda brusca das taxas hormonais, uma vez que os ovários param de secretar hormônios como LH e FSH.

Essas mudanças afetam não somente a parte fisiológica do corpo feminino, como também, a sua vida cotidiana por causar transtornos psicológicos como ansiedade, depressão e autopercepção do estado de saúde ruim (FILHO, *et al. 2015)*.

Existem atualmente alguns tratamentos, porém estes se fazem caros e de difícil acesso à população em geral. Uma vez que estes são realizados através da reposição hormonal, como por exemplo: implantes subcutâneos, adesivos e géis de absorção local. Além disso, os implantes cutâneos e os adesivos não são facilmente manipuláveis, havendo dificuldade de achar uma dosagem exata para cada paciente, ou seja, a dosagem ideal para o efeito esperado acaba sendo uma questão empírica, baseada na idade, peso e histórico da paciente. E desta maneira, algumas mulheres acabam apresentando reações adversas aos próprios implantes.

Outra característica é que os implantes e os adesivos são sistêmicos, ou seja, percorrem todo o organismo e podem demorar alguns meses até alcançar o resultado esperado, além de facilitar a ação dos hormônios em outros sítios, causando os efeitos indesejados. Em contrapartida os géis locais apresentam a vantagem de serem de rápida e fácil absorção. Porém tem o inconveniente da aplicação e seu uso é cotidiano, o que gera desconforto em muitas mulheres ou até o esquecimento por parte delas. Ainda sobre os géis, eles não são produtos comumente vistos nas farmácias, pois suas patentes são recentes e, portanto, sua comercialização é restrita à algumas empresas como o caso da Fragon no Brasil.

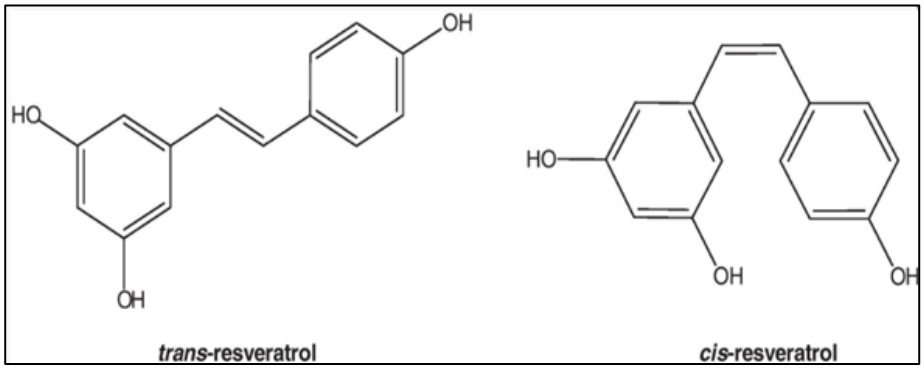
Os anti-inflamatórios são substâncias que combatem a inflamação nos tecidos. Eles podem agir de várias maneiras, como por exemplo: no desaparecimento dos edemas, ou vasoconstrição, ou coagulação das albuminas tissulares. Existem dois tipos de anti-inflamatório: esteroides e não esteroides (AINES).

Os anti-inflamatórios não esteroides já são bastante conhecidos, estão entre os fármacos mais utilizados na medicina (KUMMERE e COELHO, 2002). Atualmente se discuti muito o uso destes AINES, de forma seletiva a um tipo de enzima inflamatória chamada deciclooxigenase. Há dois tipos de ciclooxigenase chamadas de COX1 e COX2, sendo esta última a forma mais agressiva e estudos atuais mostram que ela está intimamente ligada a doenças como endometriose (MAIA JR, 2006)

O resveratrol é um composto fenólico, do tipo estibeno, classificado como polifenol flavonóide, extraído predominantemente da casca da uva e do amendoim (Figura 1). É conhecido

por dar o pigmento roxo a esses vegetais. Seu uso está associado à atuação como neutralizador dos radicais livres, devido à diminuição do estresse oxidativo.

Figura 1: Estrutura molecular do resveratrol.



Fonte: Adaptado de GAMBINI et al. (2013)

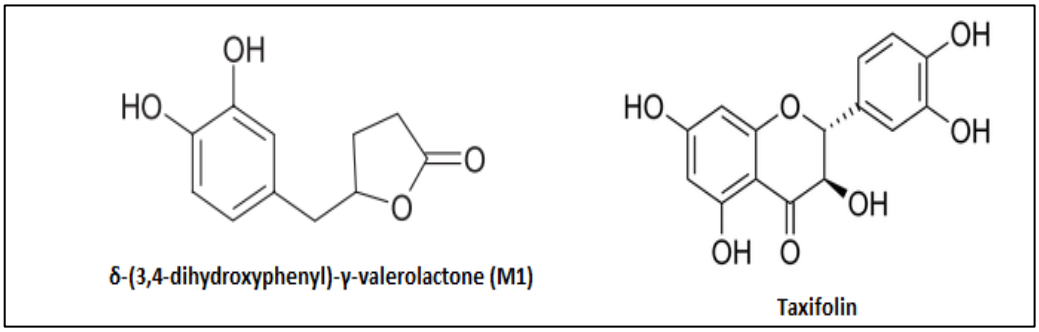
Desta forma o resveratrol tem a função antioxidante, melhora do perfil lipídico, aumentando o HDL e diminuindo o LDL no sangue, é um anti-inflamatório natural, ele é um anticarcinogênico e antienvelhecimento. Ele tem a característica de ser neuroprotetor e imunomodulador. Diminuindo a pressão arterial, fadiga, diminui a agregação plaquetária, e desta forma prevenir o entupimento das artérias, prevenindo doenças cardiovasculares.

O Pycnogenol (Figura 2), também conhecido como Extrato de *Pinus pinaster* é um extrato vegetal retirado da casca de um pinheiro francês, rico em flavonóides (proantocianidina, catecol e taxifonlina). É indicado para: melhorar o fluxo sanguíneo, diminuir os sintomas de orteoartrite e é um antioxidante. Além disso, ele melhora o perfil lipídico, previne de doenças cardiovasculares, reduz os suores noturnos.

Estudos relacionam o pycnogenol à libido das mulheres, já que ele previne a secura vaginal. O pycnogenol ainda tem ação anti-inflamatória e hepatoprotetora.

Diante da necessidade de novos fármacos acessíveis a uma numerosa população, que se depara constantemente com os sintomas citados acima no período do climatério, este estudo está sendo proposto como uma solução plausível. Vide que ambas as substâncias já são conhecidas e comercializadas separadamente, é necessário que se faça tal estudo para definir a melhor posologia para alcançar o resultado esperado. Ou seja, demonstrar a eficácia do tratamento, avaliando-se a melhora dos sintomas relacionados à pré-menopausa, verificando-se a estabilidade ou melhora do padrão de sangramento, perfil lipídico, bioquímico e inflamatório. Com ênfase na segurança e tolerabilidade ao medicamento, bem como o aumento na qualidade de vida da paciente.

Figura 2: Estrutura Molecular do Picnogenol



Fonte: Adaptado de https://examine.com/supplements/pycnogenol/

2. OBJETIVOS DO ESTUDO

2.1 Objetivo Primário

Demonstrar a eficácia do tratamento da associação das substâncias propostas de uso cotidiano pelas pacientes que se encontram no período de climatério.

2.2 Objetivos Secundários

- Avaliar a melhora dos sintomas relacionados à pré-menopausa, como problemas com sono, comportamento sexual, ansiedade, memória, depressão, dores em geral, palpitação, cansaço, tontura, nervosismo e formigamento.
- Avaliar o padrão de sangramento, perfil lipídico, bioquímico e inflamatório, e melhora no escore dos sintomas durante o estudo.
- Avaliar o uso de medicação de resgate específica nos dois grupos de tratamento.
- Avaliar o grau de satisfação da paciente ao tratamento submetido.
- Analisar os efeitos sobre a qualidade de vida das pacientes, quando comparados os dois grupos de tratamento.
- Avaliar a segurança e tolerabilidade do medicamento do estudo, comparando as duas dosagens.

3. DELINEAMENTO DO ESTUDO

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de Estudo Clínico Fase III, prospectivo, comparativo, paralelo, multicêntrico, randomizado, de grupos paralelos e duplo-cego.

O tratamento oferecido do estudo será determinado por meio randomização centralizada, a ser mais detalhada no ***item 4.2***. É importante frisar o fato de que cada indivíduo permanecerá alocado no mesmo tratamento durante todo o período do estudo.

O presente estudo tem como característica ser nacional, sendo este protocolo, por tanto, aplicado apenas no Brasil, multicêntrico, em que se espera ter pelo menos 15 centros de pesquisa participantes, e que tem por característica técnica demonstrar a não inferioridade do tratamento proposto em comparação com os demais tratamentos utilizados, de maneira a proporcionar resultados eficazes as participantes. O número planejado de indivíduos randomizados é igual a 198, sendo que destes, será necessário para eficácia estatística que pelo menos 128 pacientes completem o estudo.

Vale ainda ressaltar que o Patrocinador do estudo poderá optar por incluir ou excluir centros participantes, a depender do ritmo de inclusão e da aplicação das boas práticas médicas.

3.2 Desfechos Clínicos

3.2.1 Desfecho Clínico Primário

O desfecho clínico primário será a avaliação absoluta dos sintomas associados ao climatério conforme definidos no ***item 6.1***, de VS até o final de tratamento de C5.

3.2.2 Desfechos Clínicos Secundários

Como desfechos clínicos secundários serão considerados:

Parâmetros de Eficácia

- Avaliar o padrão de sangramento nos dois braços do estudo, analisando o número de dias de sangramento/*spotting*, número e duração de episódios com sangramento/*spotting*, e taxa de amenorreia;

- Avaliar o consumo da medicação de resgate no decorrer do tratamento, conforme registro em diário virtual;
- Comparar o grau de satisfação das pacientes em cada braço do estudo;
- Comparar o grau de satisfação do tratamento pelo Investigador em cada braço do estudo;
- Analisar a melhora dos sintomas relacionados ao climatério;
- Analisar o score do MRS durante o tratamento.

Parâmetros de Segurança:

- Acompanhamento das alterações clinicamente significantes ao final do tratamento em relação aos valores basais nos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo; painel bioquímico (AST/TGO, ALT/TGP, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, potássio e sódio); glicemia de jejum; perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL e triglicérides); imunológico (interferon gama e Proteína C Reativa) e hormonal (LH, FSH, testosterona, testosterona livre, estradiol, T3, T4 livre, TSH, SHBG). Também será analisada a ultrassonografia pélvica transvaginal e o eletrocardiograma no início e ao final do estudo.
- Alteração em parâmetros clínicos: relato de eventos adversos.

3.3 População do Estudo

3.3.1 Critérios de Inclusão

- Mulheres com idade entre 42 e 58 anos, que não tenham desejo de engravidar durante o período do estudo;
- Disposição para o uso de método contraceptivo de barreira (preservativo) durante o período do estudo;
- Disposição para cumprir as exigências do estudo pelo período pretendido;
- Competência para consentir em participar do estudo e assinar o TCLE;
- Mulheres com diagnóstico médico de pré-menopausa, em que haja a presença de pelo menos de 3 sintomas relacionados ao climatério de intensidade moderada a severa (escore maior ou igual a 2 pontos) de acordo com a Escala de Avaliação da Menopausa (MRS);
- Ter acesso a internet e telefone.

3.3.2 Critérios de Exclusão

- Gravidez ou lactação atual ou durante os três meses antes do início do estudo (VS);
- Colpocitologia oncótica compatível com neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) ou câncer cervical;
- Hipersensibilidade conhecida a produtos contendo ibuprofeno, pycnogenol e resveratrol;
- Necessidade iminente de histerectomia;
- Alterações significativas nos exames laboratoriais;
- Uso prévio de métodos hormonais, considerando os seguintes períodos em relação ao início do estudo:
    - COCs, danazol, SIU liberador de levonorgestrel ou progestagênio (oral ou implante subcutâneo): ≤ 6 meses;
    - Agonistas do GnRH ou acetato de medroxiprogesterona: ≤ 12 meses;
- Histórico conhecido de doença gastrointestinal, urológica ou doença inflamatória pélvica atual, que possam causar sintomas semelhantes ao do climatério;
- Evidência de patologia uterina/anexial conforme segue:
    - Mioma submucoso (qualquer tamanho),
    - Mioma intramural > 4 cm,
    - Mioma subseroso > 6 cm
    - Pólipo endometrial (qualquer tamanho)
    - Tumor anexial que não se enquadre no diagnóstico de endometrioma e/ou cisto funcional;

- Pacientes com endometrioma > 3 cm no exame de ultrassonografia pélvica transvaginal;
- Histórico ou suspeita de câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de ovário ou neoplasia hormônio dependente;
- Doença mental ou crônica sistêmica significativa, que possa interferir na avaliação da dor ou na capacidade de completar o estudo;
- Hiperlipidemia (na presença de fatores de risco clinicamente identificados, como por exemplo, diabetes, tabagismo, hipertensão arterial, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, antecedente familiar de dislipidemias);
- Tabagismo em mulheres ≥ 35 anos
- Obesidade grau 3 (IMC ≥ 40 kg/m^2)
- Pacientes em tratamento com as seguintes terapias:

        - Anti-hipertensivos
        - Diurético (particularmente o triantereno
    - Qualquer condição que contraindique o uso de ibuprofeno, pycnogenol e resveratrol;
    - Alterações clinicamente significativas nos parâmetros solicitados na Visita de Seleção;
    - Participação em pesquisa com outro medicamento há menos de doze meses antes do início do estudo;
    - Parentesco com investigadores ou membros da equipe do estudo.

3.3.3 Critérios de Descontinuação

O tratamento poderá ser interrompido precocemente diante de uma das seguintes condições:

- Evento adverso grave (EAG) – quando devidamente investigado, havendo provável ou comprovada relação com o medicamento do estudo e notificado ao Patrocinador, mais detalhes no ***item 7.5***;
- Evento adverso não-grave, no entanto, que a paciente defina como intenso ou insuportável, apresentando provável relação ou comprovada com o medicamento do estudo;
- Qualquer patologia ou condição relevante que, a critério clínico do investigador, possa interferir nos objetivos do estudo ou colocar a paciente em risco;
- Gravidez ou abandono do método contraceptivo aceitável;
- Perda de seguimento (*Follow-up*);
- Não comparecimento a uma das consultas ou ligações previstas no protocolo;
- Não adesão à medicação do estudo;
- Retirada de consentimento.

3.4 Plano do Estudo

3.4.1 Descrição do Estudo

O investigador e sua equipe assim que identificarem possíveis candidatas ao estudo deverá fornecer a mesmas informações relacionadas a tal pesquisa, como por exemplo: o que é

um estudo clínico, quais são os objetivos deste protocolo, procedimentos, papeis e deveres das partes envolvidas (paciente, médico, centro de pesquisa e Patrocinador). Feito isso, se a candidata ainda apresentar interesse em participar, ela deve ser encaminhada para a **Visita de Seleção (VS).**

Ao iniciar a **Visita de Seleção (VS),** a equipe do centro de pesquisa deve informar novamente os detalhes acima mencionados, entregar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (versão atualizada e aprovada pelo CEP) e dar tempo e espaço adequado, de forma que a paciente não tenha mais dúvidas e que, assim, ela esteja de acordo, possa assinar, datar e rubricar todas as páginas do TCLE.

Deverá constar no prontuário clínico o processo de obtenção do TCLE, bem como a história médica da paciente, uso atual de medicações, informações demográficas, resultado de exame físico geral e ginecológico. Além do **Número de Seleção**, atribuído a ela durante a consulta, e que será imprescindível para manter o sigilo de sua identidade durante todo o estudo, conforme especificado nos ***itens 5.1 e 12.3.***

Durante a **VS**, as pacientes deverão responder a Escala de Avaliação da Menopausa (MRS), levando em consideração as últimas 4 semanas. As pacientes que preencherem pelo menos de 3 sintomas relacionados ao climatério de intensidade moderada a severa (escore ≥ 2 pontos) de acordo com a MRS, e que estejam de acordo com os demais critérios de inclusão e que não apresentem qualquer critério de exclusão poderão prosseguir com o processo de seleção na consulta.

Para isso, a paciente receberá um *link* de acesso ao Diário Virtual da Paciente – Seleção ***(item 5.10),*** no qual ela deverá preencher diariamente com dados como o uso da medicação de resgate, se apresentou algum dos sintomas relacionados ao climatério e qual a sua intensidade, e por fim, um campo de observação, que possa preencher com algum dado que considere relevante e que não foi contemplado previamente por este protocolo. Além disso, a paciente deverá receber um método contraceptivo de barreira (12 preservativos masculinos), uma medicação de resgate (20 comprimidos de Ibuprofeno de 400mg) e deverá ser encaminhada para a coleta dos exames laboratoriais, realização de ultrassonografia pélvica transvaginal, mamografia bilateral (caso ela não tenha realizado a menos de um ano), do exame preventivo do colo do útero (caso ela não tenha realizado a menos de 6 meses), e eletrocardiograma (caso ela não tenha realizado a menos de 3 meses), de forma que os resultados estejam disponíveis para a próxima consulta.

A **Consulta de Randomização** (**C0**) deverá ser realizada em 32 dias (± 3 dias) após a **Visita de Seleção.** O investigador e sua equipe deverão nesta consulta checar o que a paciente marcou em seu diário virtual, se atentando ao uso de medicações concomitantes, para garantir que não haja nenhum possível sinergismo ou antagonismo com as drogas do estudo que invalide os futuros resultados. Além disso, deve-se questionar a ocorrência de eventos adversos, verificar

os sinais vitais (PA e FC), aferir o peso corporal, aplicar novamente a Escala de Avaliação da Menopausa (MRS) e analisar os resultados dos exames requeridos anteriormente.

Caso a paciente continue preenchendo todos os critérios de inclusão e não apresente qualquer critério de exclusão, ela será, então, randomizada por meio eletrônico através do sistema IWRS, para um dos braços do tratamento**.** Será atribuído a ela um **Número de Randomização** seguindo a lógica da sua identificação anterior, conforme especificado no ***item 4.2***.

Feito isso a paciente receberá duas caixas (2 ciclos) da medicação alocada para o início do tratamento, que deverão sempre conter o Número de Randomização, as iniciais da paciente, o nome e o telefone de contato do investigador principal, para sua segurança. Será entregue, também, um novo *link* de acesso aos Diários Virtuais de Tratamento – Ciclo 1 e 2, preservativos e o complemento da medicação de resgate. Vale ressaltar, que neste novo diário, a paciente agora terá que preencher dados sobre o uso correto da medicação investigacional.

A equipe do centro deve orientar a paciente a iniciar a medicação no mesmo dia ou no máximo no dia seguinte à consulta e preferencialmente mantendo sempre o horário. O centro deverá, também, agendar com a paciente o primeiro contato telefônico (**CT1**), o qual deverá ocorrer no 15° dia (± 3 dias) após o início da medicação.

Neste contato telefônico **CT1,** a equipe do centro deve questionar a paciente sobre o uso correto da medicação, se houve algum problema, algum evento adverso, uso de medicações concomitantes ou de resgate, ou dúvidas quanto ao acesso e preenchimento do novo diário virtual, e ainda se relata algum incômodo. Por fim, e a partir deste ponto deve-se agendar a consulta **C1** para 30 dias (± 3 dias) após o início do tratamento, o equivalente a 15 dias (± 3 dias) da **CT1**.

Durante a consulta **C1** deverá ser revisado junto a paciente as informações preenchidas nos diários on-line, Diário Virtual de Tratamento – Ciclo 1 e 2, checando que se tudo foi preenchido corretamente e respeitando os critérios de elegibilidade do estudo. E caso seja necessário, reorientar acerca de seu preenchimento.

Como forma de comprovação do uso da medicação investigacional, a paciente precisa trazer os *blisters* das medicações do estudo, incluindo a medicação resgate. Os *blisters* de medicação investigacional usados ou de medicação resgate que estejam vazios devem ser identificados, conter a data de retorno e serem arquivados. Já os *blisters* que estiverem em uso, deverão ser contabilizados, sempre anotando os dados no prontuário da paciente, e devolvidos.

Nesta consulta o investigador, ou outro membro da sua equipe capacitado e devidamente delegado, deverá realizar uma nova avaliação física e ginecológica, em que deverá checar os sinais vitais e o peso, deve registrar e avaliar os eventos adversos e o uso das medicações concomitantes e de resgate, quando houver. O pesquisador deve, também, aplicar mais uma vez a Escala de Avaliação da Menopausa (MRS), sempre comparando com as

anteriores. Além disso, nesta consulta a paciente e o investigador irão preencher pela primeira vez os formulários sobre o Grau de Satisfação do Tratamento.

Caso a paciente continue preenchendo todos os requisitos do estudo e nenhum critério de descontinuação, serão dispensados o *link* de acesso para os Diários Virtuais de Tratamento – Ciclo 2, 3 e 4, a medicação investigacional dos ciclos 2, 3 e 4, o complemento da medicação resgate, se necessário, bem como preservativos. E por fim, deverá ser agendado com a paciente a data do próximo **Contato Telefônico (CT2)** para 60 dias (± 3 dias) após o início da medicação.

Assim como ocorreu no **CT1**, no contato telefônico **CT2**, a paciente será questionada sobre a aderência ao tratamento, a ocorrência de eventos adversos e o uso de medicações concomitantes e de resgate. Ao final do contato, se não apresentar nenhuma adversidade, deve ser agendada a próxima consulta presencial **C2** para 90 dias (±3 dias) após o início da medicação.

Nesta segunda consulta presencial após a randomização, assim como foi feito na consulta anterior, a equipe do centro de pesquisa revisará com a paciente as informações preenchidas nos diários virtuais, questionará a paciente sobre o uso correto da medicação investigacional, a ocorrência de eventos adversos e o uso de medicação resgate e concomitantes. Feito isso, o membro delegado da equipe deve realizar a nova avaliação física e ginecológica, e revisará os critérios de descontinuação. Não havendo nenhuma ocorrência indesejada, a paciente recebera a medicação e *link* dos diários virtuais do ciclo atual e dos próximos ciclos (ciclos 4, 5 e 6).

As embalagens das medicações utilizadas devem ser recolhidas e tratadas como na consulta **C1**, deverão ser dispensados os medicamentos (investigacional e resgate) para o próximo período (2 ciclos), e preservativos.

Ainda em **C2** a paciente deverá preencher o MRS e novamente o formulário Grau de Satisfação do Tratamento. O investigador deverá preencher o Grau de Satisfação do Tratamento-Investigador. Feito isso e não havendo nenhum problema, um novo **Contato Telefônico (CT3)** deverá ser agendado para 120 dias (±3 dias) após o início da medicação.

Assim como nos contatos telefônicos anteriores, no **CT3**, a paciente será questionada pela equipe quanto ao uso correto da medicação investigacional, concomitante e resgate. Bem como, se houve alguma intercorrência, se está preenchendo corretamente o diário virtual e avaliar se há algum critério de exclusão. Não havendo, a consulta **C3** será agendada para 150 dias (±3 dias) após o início da medicação.

Na consulta **C3**, as pacientes deverão trazer toda a medicação utilizada nos últimos meses, e esta deverá ser identificada, contabilizada e armazenada. A equipe deve conferir junto à paciente as informações preenchidas no diário e se a paciente está fazendo o uso correto da medicação do estudo, se houve algum evento adverso, se utilizou a medicação resgate e/ou concomitante. O médico deverá novamente fazer a avaliação física e ginecológica, avaliar os critérios de elegibilidade e se não tiver nenhuma falha, deve-se certificar que o acesso ao Diário

Virtual de Tratamento – Ciclo 6 continua liberado e fornecer um último ciclo de tratamento e medicação resgate reserva, além dos preservativos masculinos.

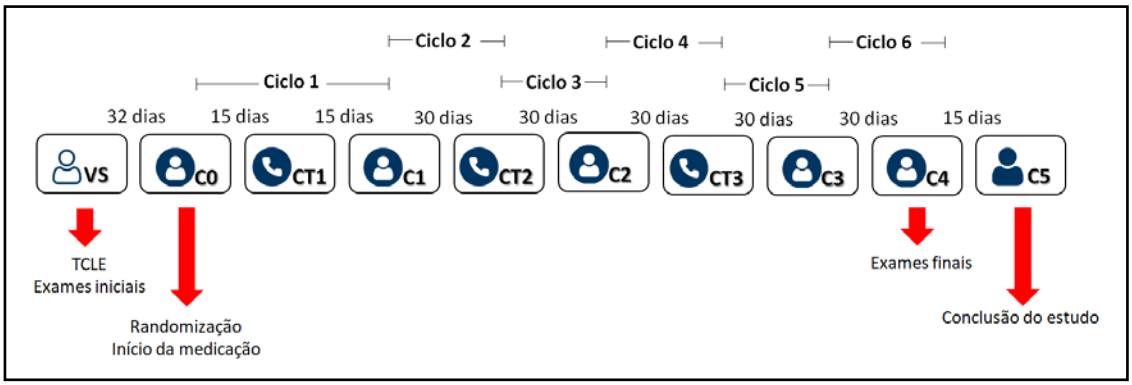
Por fim, as pacientes e o investigador irão preencher os formulários sobre o Grau de Satisfação do Tratamento. E para liberá-las, as pacientes devem ser orientadas a retornar para a próxima consulta **C4**, agendada para 180 dias (±3 dias) após o início da medicação.

Diferente das outras consultas, a **C4** não ocorrerá após um contato telefônico. Pois esta já será o início do término do tratamento. Ou seja, durante a consulta a equipe irá recolher toda a medicação (investigacional e resgate) que estiverem na posse da paciente, esta deve ser contabilizada, identificada e arquivada. O diário deve ser conferido e deve-se elucidar qualquer dúvida ou pendência que tenha surgido no período de tratamento. A equipe deve realizar nova avaliação física, incluindo ginecológico, registrar em prontuário qualquer alteração, assim como eventos adversos e uso de medicações que não sejam a investigacional. Deve-se solicitar uma nova bateria de exames: exame laboratorial, USG pélvica transvaginal e eletrocardiograma, em até 5 dias úteis. A paciente deve responder a Escala de Avaliação da Menopausa (MRS), levando em consideração as últimas 4 semanas, e o formulário de Grau de Satisfação do Tratamento. O investigador, também deverá preencher o seu formulário de Grau de Satisfação do Tratamento contendo sua avaliação sobre o tratamento da paciente. O retorno das pacientes com os resultados dos exames deve ocorrer em 15 dias (±3 dias) após a **C4**.

Na Consulta final de **C5**, a equipe do centro deve avaliar os resultados dos exames, deverá resolver qualquer pendência sobre os diários e medicações que tenham permanecido. Além disso, o médico deverá garantir a saúde e o bem-estar das pacientes após o estudo, de forma que ele deve orientá-las e se possível encaminhá-las para um serviço de acompanhamento ginecológico adequado ao estado clínico de cada paciente.

O plano de estudo é resumido na Figura 3 e em seguida é possível acompanhar o fluxograma do estudo com detalhes, vide a seguir:

Figura 3: Plano do Estudo



Fonte: Autoria própria (2021)

3.4.2 Fluxograma do Estudo

Consultas	VS	C0	CT1	C1	CT2	C2	CT3	C3	C4	C5
Dias (Janelas)	Seleção	Randomização 32 dias (±3) da **VS**	15 (±3) dias após início da medicação	30 (±3) dias após início da medicação	60 (±3) dias após início da medicação	90 (±3) dias após início da medicação	120 (±3) dias após início da medicação	150 (±3) dias após início da medicação	180 (±3) dias após início da medicação	15 (±3) dias após **C4**
TCLE	√									
História Médica e Medicação Prévia	√									
Critérios de Inclusão e Exclusão	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Dados demográficos e altura	√									
Exame físico	√			√		√		√	√	
Sinais vitais e peso	√	√		√		√		√	√	
Exame ginecológico	√			√		√		√	√	
Randomização		√								
Verificar início da medicação			√							
Exames laboratoriais (sangue e urina)[c]	√								√	
Eletrocardiograma[b,c]	√								√	
US transvaginal [b,c]	√								√	
Mamografia[a,b]	√									
Coleta de amostra para colpocitologia oncótica[b,c]	√									
Entrega de Diário da Paciente	√	√		√		√		√		
Recolhimento do Diário da Paciente				√		√		√	√	
Entrega da medicação investigacional		√		√		√		√		
Entrega da medicação de resgate	√	√		√		√		√		
Avaliação de satisfação (paciente e investigador)				√		√		√	√	
Recolhimento/contabilidade da medicação				√		√		√	√	
Eventos adversos e medicação concomitante		√	√	√	√	√	√	√	√	
Critérios de descontinuação			√	√	√	√	√	√		
Encerramento do estudo										√

[a] Para mulheres ≥ 40 anos sem exame prévio, realizado em até um ano antes do estudo.

[b] Serão aceitos exames realizados anteriormente a data da VS, conforme validade aplicada a cada um deles.

[c] Realizar o exame no dia da visita ou em até 05 dias úteis após a data da visita.

3.4.3 Duração Prevista do Estudo

O presente estudo consiste em três fases, sendo: Fase de Seleção, Fase de Tratamento e Fase de Conclusão. A Fase de Seleção compreende um período de aproximadamente 32 dias, tendo uma janela de ± 3 dias, na qual a paciente deverá realizar os exames e registrar a situação basal em que se encontra.

A Fase de Tratamento consiste nas 24 semanas (180 dias) de uso da medicação do estudo, após a randomização. E por fim a Fase de Conclusão durará 15 dias, tendo uma janela de ± 3 dias para realização dos exames finais, devolução e esclarecimento acerca do material investigacional e orientação e/ou encaminhamento da paciente para o tratamento posterior ao estudo.

3.4.4 Consultas

1) VISITA DE SELEÇÃO (VS)

- Obter o consentimento informado do paciente através da assinatura, rubrica e datando o TCLE vigente e aprovado pelo CEP local ***(Item 12.2)***, e registrando em prontuário;
- Coletar informações da anamnese ***(Item 5.2)***;
- Registrar o uso de medicação prévia ***(Item 4.10)***;
- Coletar informações demográficas;
- Realizar o exame físico geral, com altura, peso e sinais vitais ***(Item 5.4)***;
- Exame ginecológico ***(Item 5.5)***;
- Identificar a paciente com o código sequencial ***(Item 5.1)***;
- Explicar e solicitar que a paciente preencha a Escala de Avaliação da Menopausa (MRS) ***(Item 5.11)***;
- Verificar critérios aplicáveis de inclusão e exclusão ***(Itens 3.3.1 e 3.3.2, incluindo a Tabela 1)***;
- Coleta de material para Colpocitologia oncótica (Papanicolau, chamado também de Preventivo). Serão aceitos exames realizados até no máximo **6 meses** antes da data desta consulta ***(Item 5.7.2);***
- Agendar a coleta de exames laboratoriais de sangue e urina, estes devem ser realizados em até **5 dias** úteis após esta consulta ***(Item 5.7.1)***;
- Agendar a realização de Ultrassonografia pélvica transvaginal em até **5 dias** úteis após a VS ***(Item 5.7.4);***.
- Agendar a realização de Mamografia em pacientes com idade ≥ 40 anos. Serão aceitos exames realizados até no máximo **12 meses** antes da data desta consulta ***(Item 5.7.3)***;
- Agendar a realização de Eletrocardiograma. Serão aceitos exames realizados até no máximo **3 meses** antes da data desta consulta ***(Item 5.7.5)***;
- Liberar e explicar o *link* de acesso do Diário Virtual da Paciente - Seleção ***(Item 5.10)***;
- Dispensar medicação resgate (20 cápsulas) e reforçar a posologia e registro de uso no Diário Virtual da Paciente - Seleção (***Item 4.4***);
- Distribuir preservativos masculinos (12 unidades) e recomendar o uso;
- Agendar **C0** em **até 32 dias (± 3 dias);**
- Preencher CRF eletrônico ***(Item 9.2)***.

2) CONSULTA DE RANDOMIZAÇÃO (C0)

- Avaliar do preenchimento do Diário Virtual da Paciente – Seleção ***(Item 5.10)***;
- Solicitar que a paciente preencha a Escala de Avaliação da Menopausa (MRS) ***(Item 5.11)***;
- Verificar os sinais vitais e peso;
- Verificar resultados dos exames laboratoriais e verificar resultado de Colpocitologia oncótica (Papanicolau), ultrassonografia pélvica transvaginal, mamografia, se aplicável e o eletrocardiograma;
- Verificar ocorrência de eventos adversos;
- Verificar medicações concomitantes ***(Item 4.10)***;
- Conferir critérios de inclusão/exclusão ***(Itens 3.3.1 e 3.3.2)***;
- Gerar número de randomização (sistema IWRS) ***(Item 4.2)***;
- Liberar os *links* dos Diários Virtuais de Tratamento - **Ciclo 1 e 2**. Orientar a paciente sobre iniciar o preenchimento no dia em que iniciar a medicação ***(Item 5.10);***
- Dispensar o medicamento investigacional para 2 ciclos ***(Item 4.6)***. Orientar uso adequado das medicações do estudo, iniciando no mesmo dia da consulta, ou no máximo o dia seguinte;
- Checar o uso e dispensar o complemento da medicação resgate para o próximo período (20 cápsulas), sempre reforçando a posologia correta e registro de uso no Diário Virtual ***(Item 4.4)***;
- Distribuir preservativos masculinos (12 unidades) e recomendar o uso.
- Agendar o CT1 para 15º dia após esta consulta **(± 3 dias)**.
- Preencher CRF eletrônico.

3) CONTATO TELEFÔNICO (CT1)

- Questionar o uso correto da medicação do estudo;
- Checar data de início do tratamento;
- Verificar o preenchimento do diário virtual;
- Investigar ocorrência de eventos adversos;
- Verificar uso de medicação concomitante ou resgate;
- Agendar **C1** para 30 dias corridos após o início da medicação **(± 3 dias)**;
- Preencher eCRF.

4) CONSULTA DE TRATAMENTO 1 (C1)

- Recolher a embalagem do medicamento investigacional vazia, deve-se identificar e datar o retorno e verificar a adesão ***(Item 4.7)***;
- Contabilizar e dispensar a medicação em uso ***(Item 4.6);***
- Recolher embalagem da medicação resgate, verificar e registrar a quantidade utilizada, caso vazia deve-se identificar e datar o retorno;
- Investigar sintomas, eventos adversos e uso de outros medicamentos ***(Item 7.4)***;
- Realizar exame físico;
- Realizar exame ginecológico;
- Aplicar novamente a Escala de Avaliação da Menopausa – **MRS**;
- A paciente e o PI devem preencher os formulários de Grau de Satisfação do Tratamento ***(Itens 5.8 e 5.9)***;
- Investigar critérios de descontinuação do tratamento ***(Item 3.3.3)***;
- Avaliação do preenchimento do Diário da Paciente dos períodos anteriores;
- Libera *link* para o Diário Virtual de Tratamento – **Ciclos 2** (continuação), **3 e 4**;
- Dispensar medicamento investigacional para o próximo período **(ciclos 2, 3 e 4)** e reforçar seu uso adequado;
- Dispensar medicação resgate para o próximo período (20 cápsulas) e reforçar a posologia e registro de uso no Diário Virtual;
- Distribuir os preservativos (12 unidades) e recomendar o uso;
- Agendar CT2 em 60 dias após o início da medicação **(± 3 dias)**;
- Preencher e-CRF.

5) CONTATO TELEFÔNICO (CT2)

- Questionar o uso correto da medicação do estudo;
- Verificar o preenchimento do Diário Virtual;
- Investigar ocorrência de eventos adversos;
- Verificar uso de medicação concomitante e/ou resgate;
- Agendar **C2** para 90 dias corridos após o início da medicação **(± 3 dias)**;
- Preencher eCRF.

6) CONSULTA DE TRATAMENTO 2 (C2)

- Recolher a embalagem do medicamento investigacional vazia, deve-se identificar e datar o retorno e verificar a adesão;
- Contabilizar e dispensar a medicação em uso;
- Recolher embalagem da medicação resgate, verificar e registrar a quantidade utilizada, caso vazia deve-se identificar e datar o retorno;
- Investigar sintomas, eventos adversos e uso de outros medicamentos;
- Realizar exame físico;
- Realizar exame ginecológico;
- Aplicar novamente a Escala de Avaliação da Menopausa – **MRS**;
- A paciente e o PI devem preencher os formulários de Grau de Satisfação do Tratamento;
- Investigar critérios de descontinuação do tratamento;
- Avaliação do preenchimento do Diário da Paciente dos períodos anteriores;
- Libera *link* para o Diário Virtual de Tratamento – **Ciclos 4** (continuação), **5 e 6**;
- Dispensar medicamento investigacional para o próximo período **(ciclos 4, 5 e 6)** e reforçar seu uso adequado;
- Dispensar medicação resgate para o próximo período (20 cápsulas) e reforçar a posologia e registro de uso no Diário Virtual;
- Distribuir os preservativos (12 unidades) e recomendar o uso;
- Agendar CT3 em 120 dias após o início da medicação **(± 3 dias)**;
- Preencher e-CRF.

7) CONTATO TELEFÔNICO (CT3)

- Questionar o uso correto da medicação do estudo;
- Verificar o preenchimento do Diário Virtual;
- Investigar ocorrência de eventos adversos;
- Verificar uso de medicação concomitante ou resgate;
- Agendar **C3** para 150 dias corridos após o início da medicação **(± 3 dias)**;
- Preencher eCRF.

8) CONSULTA DE TRATAMENTO 3 (C3)

- Recolher a embalagem do medicamento investigacional vazia, deve-se identificar e datar o retorno e verificar a adesão;
- Contabilizar e dispensar a medicação em uso;
- Recolher embalagem da medicação resgate, verificar e registrar a quantidade utilizada, caso vazia deve-se identificar e datar o retorno;
- Investigar sintomas, eventos adversos e uso de outros medicamentos;
- Realizar exame físico;
- Realizar exame ginecológico;
- Aplicar novamente a Escala de Avaliação da Menopausa – **MRS**;
- A paciente e o PI devem preencher os formulários de Grau de Satisfação do Tratamento;
- Investigar critérios de descontinuação do tratamento;
- Avaliação do preenchimento do Diário da Paciente dos períodos anteriores;
- Libera *link* para o Diário Virtual de Tratamento – **Ciclo 5 e 6**;
- Dispensar medicamento investigacional em uso **(ciclos 5, 6 e reserva)** e reforçar seu uso adequado;
- Dispensar medicação resgate para o próximo período (20 cápsulas) e reforçar a posologia e registro de uso no Diário Virtual;
- Distribuir os preservativos (12 unidades) e recomendar o uso;
- Agendar C4 em 180 dias após o início da medicação **(± 3 dias)**;
- Preencher e-CRF.

9) CONSULTA DE TRATAMENTO 4 (C4)

- Recolher embalagens dos medicamentos, verificar a adesão, contabilizar, identificar e datar o retorno;
- Recolher as embalagens da medicação resgate, sempre verificando e registrando a quantidade utilizada e identificar e datar o retorno;
- Investigar sintomas, eventos adversos ou uso de medicação concomitante;
- Realizar avaliação física;
- Realizar exame ginecológico;
- Aplicar a Escala de Avaliação da Menopausa – MRS;
- Avaliação do preenchimento do Diário Virtual de Tratamento;
- Agendar dos exames laboratoriais em até **5 dias** úteis após esta consulta;

- Agendar ultrassonografia pélvica transvaginal em até **5 dias** úteis após esta consulta;
- Agendar eletrocardiograma em até **5 dias** úteis após esta consulta;
- Preenchimento do Grau de Satisfação do Tratamento da Paciente;
- Preenchimento do Grau de Satisfação do Tratamento pelo investigador;
- Agendar C5 para 15 dias após C4 **(± 3 dias)**;
- Preencher e-CRF.

10) CONSULTA DE ENCERRAMENTO 5 (C5)

- Avaliar resultados de exames solicitados em C4 ***(Item 5.7)***;
- Esclarecer qualquer pendência em aberto ***(Item 3.4.7);***
- Encaminhar paciente para serviço de acompanhamento ginecológico adequado ***(Item 11)***.

3.4.5 Procedimentos para descontinuação da paciente do estudo

Em caso de descontinuação do estudo, exceto para pacientes que retiraram o consentimento, faz-se necessário a realização das Consultas 4 e 5 **(C4 e C5).** É importante recolher o produto sob investigação, ou seja, tanto a droga investigacional, quanto a medicação de resgate. E garantir que tais medicamentos não serão distribuídos para outras pacientes ou pessoas.

Em caso de desistência por parte da paciente, a equipe deve somente solicitar que ela devolva os produtos investigacionais que estivem em sua posse e perguntar o motivo da saída do estudo, que deve ser registrado em prontuário e documentada no e-CRF.

3.4.6 Procedimentos em caso de perda de seguimento

Todas as consultas devem obedecer ao calendário de consultas e suas respectivas janelas, por isso, a equipe deve se atentar aos prazos e devem fazer o possível para viabilizar o atendimento das pacientes. Caso, ainda sim, isso não seja possível, em outras palavras, quando a paciente não retorna dentro do prazo máximo e após esgotar as tentativas de contato, que devem sempre ser documentadas no arquivo fonte, a paciente será considerada uma Perda de Seguimento.

Porém, nos casos em que a paciente apresentar alguma situação adversa que a impeça de ir até o Centro, o caso deve ser debatido primeiro com o Investigador e o Patrocinador, para que avaliem a

segurança da paciente e a qualidade dos dados a serem obtidos. Para que desta forma, sejam adotadas as condutas cabíveis a situação.

3.4.7 Procedimentos para diminuição de vieses

Diante do esforço de minimizar ao máximo vieses no estudo, ou possíveis interferências na capitação dos dados, resultados obtidos e confiabilidade do estudo, os procedimentos abaixo, precisam ser cuidadosamente aplicados:

- Randomização e cegamento do tratamento ***(Item 4.2);***
- Padronização e universalidade dos procedimentos em todos os Centros;
- Imparcialidade;
- Boa execução do Plano Estatístico ***(Item 8.3)***;

4. MEDICAMENTO

4.1 Medicamento Investigacional

Todo o material investigacional será fornecido à cada Centro de Pesquisa pelo Patrocinador do estudo conforme a necessidade dos kits de medicamento forem se apresentando. Contudo, cada kit será composto por: 1 caixa com 1 blister de medicação de tratamento ativo e 1 blister com placebo idêntico ao outro tratamento (Vide quadros abaixo)

Quadro 1: Medicamentos Teste

MEDICAMENTO TESTE 1	
Nomes dos fármacos:	Pycnogenol 150mg/ resveratrol 100mg
Forma farmacêutica:	Comprimidos
Administração:	Via oral
Posologia	1 comprimido 1 vez ao dia
Apresentação:	Blíster de 30 comprimidos

MEDICAMENTO TESTE 2	
Nomes dos fármacos:	Pycnogenol 200mg/ resveratrol 150mg
Forma farmacêutica:	Comprimidos
Administração:	Via oral
Posologia	1 comprimido 1 vez ao dia
Apresentação:	Blíster de 30 comprimidos

PLACEBO	
Nomes dos fármacos:	Amido de milho 350mg
Forma farmacêutica:	Comprimidos
Administração:	Via oral
Posologia	1 comprimido 1 vez ao dia
Apresentação:	Blíster de 30 comprimidos

Fonte: Autoria Própria (2019)

4.2 Randomização e Cegamento

O presente protocolo propõe um estudo duplo cego, no qual um sistema eletrônico estará encarregado de dividir e sortear as candidatas que farão parte de cada braço da pesquisa, de modo que durante o estudo a informação sobre o tratamento aplicado à paciente não será acessível ao investigador, paciente e equipe do estudo.

As pacientes serão alocadas em um dos dois grupos de tratamento segundo uma lista de randomização por blocos na proporção 1:1 gerada eletronicamente.

A lista de randomização será gerada pelo estatístico do estudo e o esquema de randomização será designado aos pacientes através de um sistema IWRS centralizado, incluído no e-CRF. Mais informações através do site https://www.medscale.com.br/produtos/iwrs/.

4.2.1 Procedimentos de Quebra de Cegamento

Sob circunstâncias normais, o cegamento não deverá ser quebrado pelo investigador até que todas as pacientes tenham completado o estudo. No entanto, o cegamento de uma paciente poderá ser quebrado precocemente em casos extremos, em que haja a necessidade de um tratamento de emergência específico e que para tal, a informação sobre a alocação da paciente no estudo seja de extrema relevância. Em tais ocorrências, é necessário que o Investigador Principal do Centro, ou a pessoa por ele delegada para tal tomada de decisão, entre em contato com o Patrocinador, representante designado e/ou monitores do estudo. Bem como, sempre deve estar bem detalhado no documento fonte o motivo, a data e a autorização do PI do Centro ou da pessoa por ele delegada.

4.3 Posologia e Modo de Uso

Está previsto no presente estudo a seleção de 248 mulheres, destas deverão ser randomizadas 198 na proporção de 1:1, ou seja, aproximadamente 99 pacientes para cada braço de tratamento.

O kit de medicamento deve ser utilizado em dose única diária por via oral. A paciente deve ser instruída a iniciar o tratamento no mesmo dia da Consulta de Randomização ou no dia seguinte, de modo ininterrupto, durante todo o período do estudo e preferencialmente no mesmo horário junto a uma refeição. Para facilitar o tratamento, na parte superior do blister terá uma tira adesiva identificando o dia da semana de cada comprimido, de maneira que a paciente deverá seguir a seta cronológica desenhada no blister, evitando esquecimentos ou superdosagem.

Assim que acabar com a cartela mensal, a paciente deve iniciar outra cartela no dia seguinte, seguindo as mesmas informações passadas pela equipe. É importante, também, orientar as pacientes

quanto ao uso do método contraceptivo de barreira durante as relações sexuais no período do estudo. Estes preservativos serão distribuídos nas consultas presenciais.

4.4 Uso de medicação de resgate

Foi escolhido como medicação resgate o ibuprofeno 400mg (comprimido), uma vez que este é amplamente utilizado na prática médica para a indicação de dor pélvica, dismenorreia, cefaleia e demais dores musculares.

O uso sugerido neste protocolo é a ingestão de 1 comprimido por via oral até 3 vezes ao dia, obedecendo o intervalo mínimo de 6 horas, e sua indicação está baseada na sintomatologia de dor pélvica, dismenorreia ou dispareunia. A paciente precisa ser orientada à não exceder o total de 3 comprimidos (1200 mg) em um período de 24 horas e registrar a utilização do mesmo em seu Diário Virtual, preferencialmente com as informações de número de comprimidos, data e hora.

Caso o investigador julgue necessário a dispensação de quantidade maior do que o estipulado nos itens 3.4 e 4.4, ele poderá dispensar a medicação, porém deve registrar o motivo no documento fonte e no e-CRF.

4.5 Apresentação e Rotulagem

As medicações que serão fornecidas às pacientes seguirão as especificações do fabricante, acrescidas de rótulo com os dizeres “destinados à pesquisa clínica”, de acordo com o modelo disponibilizado pela ANVISA.

4.6 Dispensação do Medicamento

Como dito anteriormente, os *blisteres* de tratamento e o placebo serão armazenados em embalagens lacradas (kits) e identificadas com uma sequência numérica fornecida pelo sistema IWRS. Antes de fornecer o kit de medicamento para a paciente, a equipe do centro deverá acessar o sistema eletrônico do estudo, que randomizará os kits a serem oferecidos à paciente. Feito isso, a equipe ainda deverá preencher a etiqueta de cada kit com as seguintes informações:

- Código de identificação da paciente;
- Iniciais do paciente;
- Nome do Investigador;

- Data de entrega do medicamento;
- Ciclo de tratamento.

Para que ocorra a dispensação dos kits complementares aos iniciais, é necessário que a equipe do Centro ao recolher as caixas usada e/ou vazias anotem na mesma etiqueta a data da devolução do medicamento.

4.7 Contabilidade do Medicamento

Toda a medicação do estudo deve ser acondicionada em local seguro, adequado, identificado como sendo do estudo em específico, protegido da umidade e da luz, em temperatura entre 15 e 30ºC e de acesso restrito e controlado.

O recebimento, conferência, dispensação e armazenamento deveram ser realizados por uma ou mais pessoas designadas a esta tarefa e deverão receber treinamento adequado para tais tarefas.

Para conferência, controle e fiscalização do transporte, do recebimento da medicação pelo Centro e devolução dos kits que serão retornados para o Patrocinador, uma equipe designada e devidamente treinada deverá preencher e verificar os formulários de transporte, sendo responsabilidade de ambas as partes.

A equipe do Centro, sob supervisão do Investigador Principal deverá manter os registros de quantidade de medicamento recebida, dispensada e devolvida pelas pacientes de forma precisa, além de controlar a medicação disponível no Centro (em estoque), e assim que perceber a necessidade solicitar ao Patrocinador novo envio.

Para que isso ocorra de maneira efetiva, a equipe do Centro precisa orientar as pacientes a trazerem em todas as consultas a(s) embalagem(s) do(s) medicamento(s) utilizado(s) até o momento, vale ressaltar que isso inclui a embalagem da medicação reserva. Por fim, o Centro preencherá o campo de contabilidade da medicação no prontuário e no e-CRF, para que não haja falhas na contabilidade e no rastreio das embalagens dispensadas e devolvidas, que posteriormente seguirão para o Patrocinador contabilizar (*duplo-check*) e fazer o descarte adequado do material obedecendo as regras previstas pela ANVISA.

Lembrando que mensalmente o Centro receberá a Visita de Monitoramento da CRO, para que se tenha certeza de que todos os procedimentos estão dentro da conformes segundo este protocolo, bem como haja coerência, veracidade e comunicabilidade entre os dados dos prontuários das pacientes, comparados com os dados da e-CRF e quantidade real do estoque.

4.8 Adesão ao Tratamento e Omissão de Dose

Como dito anteriormente as pacientes deverão ser orientadas a trazer a(s) embalagem(s) do(s) medicamento(s) utilizado(s), até o momento da presente consulta, mesmo que estes sejam apenas para registro e nova dispensação. Mas vale ressaltar, que é de extrema importância que a paciente tenha uma boa aderência ao tratamento e esteja engajada no estudo, de forma a preencher diariamente os dados da forma mais precisa que ela conseguir.

No entanto, é sabido que podem ocorrer adversidades no período de tratamento e com isso pode ocorrer a omissão de dose(s) do medicamento do estudo. Para tal, é sugerido por este protocolo que a paciente proceda da seguinte forma: tomar apenas um comprimido, assim que se lembrar, e continuar no dia seguinte a tomar os comprimidos no horário habitual, e nunca tomar mais de um comprimido no mesmo dia.

Para eficácia do tratamento e não comprometimento do estudo, serão considerados aceitados duas situações atípicas, caso a omissão da dose ultrapasse uma delas, a paciente deverá ser excluída do estudo:

- Máximo de 3 dias consecutivos por ciclo (período de 30 dias)
- Máximo de 5 dias não consecutivos por ciclo (período de 30 dias)

Em caso de uso superdimensionado, porém sem se caracterizar por superdosagem, ou seja, quando a paciente utilizar a medicação do estudo 2x/dia, por exemplo. O Centro comunicará, assim que tiver conhecimento do fato, o Patrocinador ou seu representante designado (CRO) para orientação.

4.9 Medicamentos Não Permitidos Durante o Estudo

É proibido o uso concomitante das substâncias descritas na tabela abaixo, devido ao risco de interação farmacológica, com redução ou aumento do efeito terapêutico ou aumento do risco de efeito tóxico.

Tabela 1: Substâncias Proibidas

Medicamento/ Suplemento	Racional
Fenitoína	Indução das enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais.
Barbitúricos	Indução das enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais.
Primidona	Indução das enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais.

Rifabutina	Indução das enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais.
Fenilbutazona	Indução das enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais.
Dexametasona	Indução das enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais.
Modafinil	Indução das enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais.
Carbamazepina	Indução das enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais.
Rifampicina	Indução das enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais.
Oxcarbazepina	Indução das enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais.
Topiramato	Indução das enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais.
Felbamato	Indução das enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais.
Griseofulvina	Indução das enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais.
Erva de São João	Indução das enzimas microssomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais.
Ritonavir	Interferência potencial no metabolismo hepático.
Nevirapina	Interferência potencial no metabolismo hepático.
Ampicilina	Interferência com a circulação êntero-hepática.
Penicilinas	Interferência com a circulação êntero-hepática.
Tetraciclinas	Interferência com a circulação êntero-hepática.
Testosterona	Hormônio o que pode alterar a sintomatologia.
Estradiol	Hormônio o que pode alterar a sintomatologia.
Gestrinona	Hormônio o que pode alterar a sintomatologia.
Nestorone	Hormônio o que pode alterar a sintomatologia.
Acetato de Nomegestrel	Hormônio o que pode alterar a sintomatologia.

Fonte: Autoria própria (2020)

Caso haja a necessidade de utilização de uma dessas substâncias pela paciente, a mesma deverá ser descontinuada do estudo e a justificativa deve ser adequadamente documentada no prontuário e na e-CRF.

4.10 Registro de Medicação Concomitante

Assim como a medicação investigacional, a paciente deve ser orientada a registrar no seu Diário Virtual o uso da medicação concomitante, atentando-se sempre para os seguintes dados: nome do medicamento, indicação de uso, via de administração, dosagem, frequência de uso, data de início e data de término (quando aplicável), assim como as alterações de dosagem ou frequência que essa venha a ter.

5. DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS ESPECÍFICOS

5.1 Identificação das Pacientes

A paciente em sua primeira ida ao Centro de Pesquisa, na Visita de Seleção, receberá um código de identificação de seleção, fornecido através do seu cadastro na página do Medscale (https://www.medscale.com.br/), referente ao estudo. Esse código deve começar com “S” para sinalizar que a paciente que está em fase de seleção. Feito isso, deve-se seguir de maneira sequencial a identificação numérica do Centro de Pesquisa e a ordem de cadastro da possível participante do estudo clínico.

Então, quando ela passar pela randomização, caso preencha todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão do estudo. A paciente receberá uma nova identificação substituindo a nomenclatura que antes identificava-a como Seleção (S) por Randomizada (R). Vale ressaltar que todo este processo deve ser bem detalhado no documento fonte e ficará registrado, também, no e-CRF. Além disso o processo de escolha do braço de tratamento, bem como a nova identificação da paciente ocorrerão através do IWRS da Medscale.

Esses números de identificação deverão ser usados em todo material referente à paciente, como pasta arquivo, diário virtual ou medicação.

5.2 Anamnese

Na anamnese da paciente é importante registrar toda a história médica previa e relevante ao estudo, avaliando se os aspectos são clinicamente significativos na opinião do investigador e que poderão requer mais atenção ou até mesmo descontinuar a paciente do estudo no futuro.

Apesar de levar em consideração a participação da paciente no estudo, a coleta dessas informações poderá ser realizada pelo médico que acompanha a paciente regularmente. De forma que se este especialista não desenvolve nenhum papel no estudo, ele poderá encaminhar sua paciente para o Investigador Principal, contanto que ele envie um encaminhamento médico, justificando a indicação junto com sua anamnese, que serão acolhidos e verificados pelo PI. E se este achar que a candidata se enquadra nos moldes do estudo, a equipe entrará em contanto.

Os dados referentes aos antecedentes clínicos e a história médica familiar da paciente, devem ser recolhidos durante a Visita de Seleção (VS) e anotados no documento fonte e posteriormente reportados na ficha clínica eletrônica (e-CRF) do estudo. Dentre esses dados as seguintes informações se fazem necessárias:

- Presença de miomas – incluindo informações de tamanho;
- Presença de endometriose;
- Histórico familiar de câncer, distúrbios tromboembólicos, cardiopatia, hipertensão arterial e diabetes;
- Antecedentes pessoais de hipertensão, incluindo o período de gravidez;
- Antecedentes pessoais de hiperlipidemia;
- Antecedentes pessoais de eventos tromboembólicos;
- Antecedentes pessoais de diabetes;
- Antecedentes pessoais de tumores ovarianos benignos;
- Antecedentes pessoais de tabagismo (data de início e término, se aplicável, e número de cigarros/dia);
- Antecedentes ginecológicos: idade da menarca, extensão do ciclo menstrual sem tratamento hormonal (número de dias), duração da menstruação sem tratamento hormonal, uso de método contraceptivo;
- Antecedentes de cefaleia;
- Antecedentes de distúrbios do sono;
- História recente de fogachos;
- Antecedentes de doenças cardíacas.

5.3 Dados demográficos

Para futuras análises estáticas é imprescindível a captura das informações demográficas das pacientes, tais como: data de nascimento, idade, raça (branco, negro, amarelo, indígena ou multirracial), naturalidade (onde nasceu), residência atual, profissão, nível escolaridade e estado civil.

5.4 Exame físico, altura, peso e sinais vitais

O médico da equipe ao realizar a consulta médica precisa realizar o exame físico, que para fins deste protocolo é composto pela avaliação de: cavidade oral, cabeça, pescoço, tórax, mamas, pulmões, coração, abdome, pelve, extremidades, neurológico, pele, linfonodos e outros (quando for observado ou relatado alguma queixa que não esteja contemplada nos itens anteriores).

No entanto, é necessário que na Visita de Seleção (VS) verifique-se a altura, o peso, os sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca e temperatura), estes dois últimos serão verificados em todas as consultas seguintes.

Caso a equipe faça a descoberta de algum achado, este deve ser comparado com o antecedente clínico e se preciso for cadastrado como um Evento Adverso. Toda e qualquer piora na intensidade da sintomatologia deverá ser reportada detalhadamente na parte de Eventos Adversos (observar detalhes descritos no ***item 7.4***).

5.5 Exame ginecológico

Entende-se por exame ginecológico a avaliação visual e/ou tátil das regiões ginecológicas. Sendo que apenas nas consultas VS e C4 o médico deverá realizar, além da avaliação visual e/ou tátil das mamas e das genitais externas, deve-se fazer o exame especular e genitais internos.

Vale ressaltar que quando achado qualquer anormalidade considerada clinicamente significativa, o médico deverá registrar como Evento Adverso, assim como no caso de pioras na intensidade dos aspectos relatados na história médica (observar detalhes descritos no ***item 7.4***).

5.7 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais devem ser realizados numa janela de até 5 dias úteis após a Visita de Seleção- VS e a Consulta 4- C4, com exceção da Colpocitologia Oncológica (Papanicolau ou Preventivo) e a Mamografia Bilateral, uma vez que estes são apenas para avalição da elegibilidade da participante. Além disso, os exames devem ser feitos em laboratórios certificados e com as licenças sanitárias em dia.

A paciente deve ser orientada quanto ao preparo necessário para realização dos exames e sua identificação como participante do estudo, de forma que ela não seja confundida com uma paciente de rotina e que por exemplo, venha a ser cobrada pela realização dos exames.

Segue abaixo os dados mais específicos de cada tipo de exame a ser realizado, lembrando que caso o Investigador Principal considere necessário requisitar outro exame, este deve apresentar a solicitação e a justificativa previamente ao Patrocinador do estudo, para sua aprovação.

Bem como, se for detectado alguma anormalidade nos laudos dos exames e a equipe médica considerar relevante clinicamente, mesmo que não seja para o estudo em específico, mas que exponha a participante, o médico que avaliou os resultados deve registrar tais informações como Anamnese ***(Item 5.2)***, caso sejam encontrados antes do período de randomização ou como Evento Adverso, se este venha a ser encontrado após o início do tratamento.

5.7.1 Exames laboratoriais sanguíneos e de urina

Estão contidos na lista de exames laboratoriais sanguíneos: Hemograma (hematócrito, contagem de hemácias, hemoglobina, plaquetas, leucócitos, linfócitos, monócitos, eosinófilos, neutrófilos e basófilos), AST/TGO, ALT/TGP, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, potássio, sódio), colesterol total, LDL, HDL, VLDL, triglicérides, Glicemia de jejum, PCR (Proteína C Reativa), β-HCG, IFN-γ, LH, FSH, testosterona, testosterona livre, estradiol, T3, T4 livre, TSH e SHBG. Já o exame de urina deve ser de rotina.

5.7.2 Colpocitologia Oncótica

Serão aceitos exames de Colpocitologia oncótica realizados até no máximo 6 meses antes da data da VS e que detenham em seus laudos as seguintes informações descritivas consideradas como normais ou aceitáveis:

- Microbiologia:
    - Lactobacillus sp;
    - Outros bacilos;
    - Cocos.

- Diagnóstico Descritivo:
    - Dentro dos limites da normalidade;
    - Alterações celulares benignas:
        - Inflação;
        - Reparação;
        - Metaplasia escamosa imatura
        - Atrofia com inflamação.

E por sua vez, não serão consideradas pacientes elegíveis para o estudo, aquelas que apresentarem um ou mais itens descritos abaixo:

- Microbiologia:
    - Candida sp;
    - Trichomonasvaginalis;
    - Sugestivo de Chlamydia sp;
    - Actinomyces sp;
    - Efeito citopático compatível com vírus do grupo Herpes;
    - Outros (especificar).

- Diagnóstico Descritivo:
    - Alterações celulares benignas:
        - Radiação;
        - Outras (especificar);
    - Atipias Celulares:
        - Células atípicas de significado indeterminado:
            - Escamosas;
            - Glandulares;
            - De origem indefinida.

        - Em células escamosas:
            - Lesão intra-epitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I).
            - Lesão intra-epitelial de alto grau (compreendendo neoplasias intra-epiteliais cervicais graus II e III)

5.7.3 Mamografia Bilateral

Para o presente estudo serão aceitos exames de mamografia bilateral realizados dentro do período de 1 ano antes da data da VS. E deverão ser realizadas por todas as pacientes.

Para a inclusão dessas pacientes no estudo, deverão considerar as condutas de acordo com o *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) descritas na **Tabela 2** a seguir:

Tabela 2: Inclusão de pacientes de acordo com BI-RADS (*Breast Imaging and Reporting Data System*).

Resultado (BI-RADS)	**Conduta**
Categoria 0 - Necessita avaliação adicional de imagem	Solicitar exame adicional para confirmação de diagnóstico.
Categoria 1 - Negativa	Paciente pode ser incluída no estudo.
Categoria 2 – Achado benigno	Paciente pode ser incluída no estudo. Registrar em História Médica.
Categoria 3 – Achado provavelmente benigno	Paciente **não deve ser** incluída no estudo.
Categoria 4 – Anormalidade suspeita	Paciente **não deve ser** incluída no estudo.
Categoria 5 – Altamente sugestiva de malignidade	Paciente **não deve ser** incluída no estudo.
Categoria 6 – Biópsia conhecida – Malignidade comprovada	Paciente **não deve ser** incluída no estudo.

Fonte: Adaptado de https://star.med.br/bi-rads-classificacao-o-que-e/

5.7.4 Ultrassonografia pélvica transvaginal

A ultrassonografia pélvica transvaginal será realizada na VS e na C4. E a presença de qualquer alteração deverá ser registrada como História Médica para exames realizados na VS e como Evento Adverso para exames realizados na C4, ou em qualquer outro momento do estudo em que seja necessário a realização deste exame, mesmo não estando pré-estabelecido no presente protocolo.

Vale ressaltar que a paciente não poderá ser incluída no estudo quando houver a detecção dos seguintes aspectos:

- Evidência de patologia uterina/anexial conforme segue:
    - Mioma submucoso (qualquer tamanho);
    - Mioma intramural > 4 cm;

- Mioma subseroso> 6 cm;
- Pólipo endometrial (qualquer tamanho);
- Tumor anexial que não se enquadre no diagnóstico de endometrioma e/ou cisto funcional;

- Pacientes com endometrioma > 3 cm no exame de ultrassonografia pélvica transvaginal;
- Histórico ou suspeita de câncer de endométrio, câncer de mama, câncer de ovário ou neoplasia hormônio dependente.

5.7.5 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma será realizado na VS e na C4. E a presença de qualquer alteração deverá ser registrada como História Médica para exames realizados na VS e como Evento Adverso para exames realizados na C4, ou em qualquer outro momento do estudo em que seja necessário a realização deste exame, mesmo não estando pré-estabelecido no presente protocolo.

Serão aceitos exames de eletrocardiograma realizados até no máximo 3 meses antes da data da VS e que detenham em seus laudos as seguintes informações descritivas consideradas como normais ou aceitáveis:

- Onda P:
  - FC 50- 100 bpm;
  - Amplitude máxima de 2,5 mm;
  - Duração igual ou menor que 110 ms.

- Intervalo PR:
  - Entre 120 e 200 ms (3-5 mm).
- QRS:
  - Menor que 120 ms (3mm);
  - Amplitude entre 5-20 mm do plano frontal;
  - Amplitude entre 10-30 mmprecordiais.

- Onda T e Intervalo QT:
  - Assimétrica – início mais lento e final mais rápido;
  - Amplitude 10-30% do QRS;
  - QTc até 470 ms.

5.8 Grau de Satisfação do Tratamento pela Paciente

Para a avaliação do Grau de Satisfação do Tratamento, a paciente receberá em todas as consultas presenciais, após o início do tratamento, uma escala visual numérica (EVN). Na qual ela deverá marcar somente uma das 5 opções correspondendo ao seu grau de satisfação com a medicação, ou seja, como ela avalia o tratamento. As opções apresentadas na escala são:

1. “totalmente insatisfeita”;
2. “pouco satisfeita”;
3. “satisfeita”;
4. “muito satisfeita”;
5. “extremamente satisfeita”.

5.9 Grau de Satisfação do Tratamento pelo Investigador

Neste momento o Investigador ou o médico por ele delegado para a tarefa durante as consultas presenciais, após o início do tratamento, avaliará qualitativamente como a paciente está lhe dando e quão eficaz está sendo o tratamento, sendo está avaliação composta pelos 3 itens a seguir:

- **ESCALA DE IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL –Severidade da doença (CGI-S):**
  A escala de severidade vai de 0 a 7 pontos (vide abaixo), em que o médico avaliará a gravidade da doença ou incomodo do paciente naquele momento.

  0. Não avaliado
  1. Não está doente
  2. Muito leve
  3. Leve
  4. Moderada
  5. Acentuada
  6. Grave
  7. Extremamente grave

- **ESCALA DE IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL – Melhora da doença (CGI-I):**
  A escala de melhoria, avaliará o quanto a paciente melhorou ou piorou em relação ao início do tratamento. Tendo os seguintes itens:

0. Não avaliado
1. Muito melhor
2. Moderadamente melhor
3. Levemente melhor
4. Sem alterações
5. Levemente pior
6. Moderadamente pior
7. Muito pior

- **IMPRESSÃO GLOBAL DE EFICÁCIA – Índice de eficácia (CGI-E):**

  É uma tabela que avalia o efeito terapêutico com a medicação em análise e os efeitos colaterais causados pela medicação, vide o **Quadro 2** abaixo:

Quadro 2: CGI-E

Efeito terapêutico	Efeitos colaterais		
	Nenhum	Não interfere significativamente com o funcionamento do paciente	Interferir significativamente com o funcionamento do paciente
Marcado - Grande melhoria. Remissão completa ou quase completa de todos os sintomas			
Moderado - melhora decidida. Remissão parcial dos sintomas			
Mínimo - leve melhora que não altera o status de atendimento do paciente			

Fonte: Autoria Própria (2022)

5.10 Diário da Paciente

As pacientes receberão o Diário Virtual da Paciente para o registro cotidiano de seu padrão de sangramento, sintomas do climatério e uso de medicações. Caberá ao investigador, ou uma pessoa da equipe designada, revisar os diários das pacientes em todas as visitas do estudo e verificar se a paciente preencheu corretamente e está com alguma dúvida e esclarecer com ela qualquer inconsistência. Vale ressaltar que tais esclarecimentos devem ser registrado em no documento fonte, para futuros esclarecimentos por parte da equipe de monitoramento e/ou estatística.

Para o registro do sangramento, serão adotadas as seguintes definições que seguem os critérios estabelecidos por HALOW e PARAMSOTHY (2011):

Quadro 3: Definições da OMS para Sangramento Vaginal.

TERMOS	DEFINIÇÕES
Ausência de sangramento	Ausência de sangramento ou *spotting* (mancha menstrual)
Sangramento	Perda de sangramento vaginal requerendo o uso de absorvente higiênico
Mancha menstrual ou *spotting*	Perda de sangramento vaginal sem necessidade de uso de absorvente higiênico (exceto protetor higiênico)

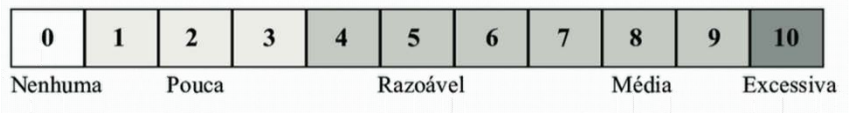
Fonte: Adaptado de HARLOW, SD e PARAMSOTHY, P (2011)

As pacientes deverão ser orientadas a marcar com um X a intensidade que melhor representa o sangramento vaginal naquele dia, conforme o escore de classificação a seguir:

0. **Ausente (nenhum sangramento):** Sem sangramento ou mancha menstrual;
1. **Mancha menstrual ou *spotting* (presença de sangramento muito discreto)**: Sangramento vaginal sem necessidade de uso de absorvente higiênico;
2. **Sangramento leve:** Sangramento vaginal menor do que a menstruação normal;
3. **Sangramento moderado:** Sangramento vaginal igual ao de sua menstruação normal;
4. **Sangramento intenso:** Sangramento vaginal maior do que o de sua a menstruação habitual.

Seguindo para o registro dos sintomas do climatério, as pacientes serão orientadas a graduar diariamente em uma Escala Visual Numérica (EVN), que começa em 0 para nenhum(a) dor ou incomodo e vai até 10 para dor ou incomodo excessivo, vide F**igura 4**, determinando assim a intensidade dos seguintes sintomas: sono, comportamento sexual (secura vaginal e libido), ansiedade, memória, depressão, dores em geral, palpitação, cansaço, tontura, nervosismo e formigamento.

Figura 4: Escala Visual Numérica dos Sintomas



Fonte: Autoria própria (2021)

E por fim ela deve registrar o uso da medicação investigacional, medicação resgate e/ou medicação concomitante. Vale ressaltar que no caso da medicação resgate e concomitante ela deve registrar a quantidade e a frequência.

5.11 Menopause Rating Scale

As pacientes receberão o Menopause Rating Scale (MRS) para o registro pontual da sua sintomatologia do climatério levando em consideração os últimos 30 dias. O MRS deverá ser preenchido em todas as consultas presenciais, servindo como base para a inclusão e permanência da paciente no estudo. Caberá ao investigador, ou uma pessoa da equipe designada, aplicar à paciente e tal documento poderá servir de parâmetro para o preenchimento dos Formulários de Grau de Satisfação ***(Itens 5.8 e 5.9).***

Tabela 3: Escala de Avaliação da Menopausa (Menopause Rating Scale – MRS)

Qual dos seguintes sintômas e em que medida você diria que sente atualmente?

	Symptoms:	nenhum	pouco severo	moderado	severo	muito severo
	Score =	0	1	2	3	4
1.	Falta de ar, suores, calores	☐	☐	☐	☐	☐
2.	Mal estar do coração (batidas do coração diferentes, saltos nas batidas, batidas mais longas, pressão)	☐	☐	☐	☐	☐
3.	Problemas de sono (dificuldade em consiliar o sono, em dormir toda a noite e despertar-se cedo)	☐	☐	☐	☐	☐
4.	Estado de animo depressivo (sentir-se decaída, triste, a ponto das lágrimas, falta de vontade, trocas de humor)	☐	☐	☐	☐	☐
5.	Irritabilidade (sentir-se nervosa, tensa, agressiva)	☐	☐	☐	☐	☐
6.	Ansiedade (impaciência, panico)	☐	☐	☐	☐	☐
7.	Esgotamento físico e mental (caida geral em seu desempenho, falta de concentração, falta de memória)	☐	☐	☐	☐	☐
8.	Problemas sexuais (falta no desejo sexual, na atividade e satisfação)	☐	☐	☐	☐	☐
9.	Problemas de bexiga (dificuldade de urinar, incontinência, desejo excessivo de urinar)	☐	☐	☐	☐	☐
10.	Resecamento vaginal (sensação de resecamento, ardência e problemas durante a relação sexual)	☐	☐	☐	☐	☐
11.	Problemas musculares e nas articulações (dores reumaticas e nas articulações)	☐	☐	☐	☐	☐

Fonte: Adaptado de https://www.bibliomed.com.br/calculadoras/mrs/index.cfm

6. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA

6.1 Parâmetro Primário de Avaliação

Avaliação do grau de satisfação das pacientes, medido a partir do Grau de Satisfação da Pacientes **(Item 5.8)** a serem aplicadas em todas as consultas presenciais. Além da análise das escalas que determinam o Grau de Satisfação do Tratamento pelo Investigador **(Item 5.9)**.

6.2 Parâmetros Secundários de Avaliação

6.2.1 Variação do escore das EVN para os sintomas do climatério após cada ciclo de tratamento.

O sistema fará a média mensal do escore obtido para cada sintoma isoladamente, e depois irá comparar a redução deles em cada braço de tratamento.

6.2.2 Padrão de sangramento

Através do padrão de sangramento serão avaliados:

- Avaliação do escore total de sangramento (incluindo *spotting*), quando houver, considerando o número de dias de sangramento e a intensidade dele dentro de cada ciclo de tratamento;
- Avaliação da taxa de amenorreia (ausência de fluxo menstrual) durante cada ciclo de tratamento;
- Avaliação comparativa entre o número de dias com e sem sangramento/*spotting* em cada ciclo nos dois braços de tratamento.

6.2.3 Avaliar a consumo de medicação resgate

Avaliar comparativamente o consumo da medicação resgate em cada braço do estudo, tomando como base o registro feito no Diário da Paciente e nos relatos durante as consultas. E tendo como foco a frequência em dias e a quantidade de medicação utilizada pelas pacientes por grupo de tratamento.

7. SEGURANÇA

A segurança da paciente se dará a partir da avaliação dos exames físicos, sinais vitais e exames laboratoriais realizados, bem como monitoramento dos eventos adversos ocorridos durante sua presença no estudo.

7.1 Exames Laboratoriais

Para avaliação da segurança das pacientes através dos exames laboratoriais, os mesmos serão solicitados duas vezes durante o estudo, sendo durante a VS e a C4.

Os exames sanguíneos solicitados serão: Hemograma (hematócrito, contagem de hemácias, hemoglobina, plaquetas, leucócitos, linfócitos, monócitos, eosinófilos, neutrófilos e basófilos), AST/TGO, ALT/TGP, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, potássio, sódio), colesterol total, LDL, HDL, VLDL, triglicérides, Glicemia de jejum, β-HCG, IFN-γ, PCR, LH, FSH, testosterona, testosterona livre, estradiol, T3, T4 livre, TSH e SHBG. Além disso, elas deverão fazer, nas mesmas consultas a ultrassonografia pélvica transvaginal.

Colpocitologia vaginal deverá ser realizada em mulheres que não apresentarem o resultado do exame realizado nos últimos 6 meses antes de VS. Para mais informações sobre o registro de História Médica e Eventos Adversos relacionados a esse exame, consulte o ***item 5.72.***

Mamografia bilateral deve ser realizada em mulheres com idade ≥ 40 anos e que não apresentarem o resultado do exame realizado até os últimos 12 meses antes de VS. Para mais informações sobre o registro de História Médica e Eventos Adversos acordo com o resultado BI-RADS, consulte o ***item 5.7.3.***

7.2 Exames físicos e sinais vitais

Outro parâmetro a ser seguido é o acompanhamento da paciente, através dos exames físicos e monitoramento dos seus sinais vitais, que deverão ser observados e coletados durante as consultas periódicas, ou sempre que houver indicação médica. Avaliação clínica, que compreende o controle de pressão arterial, peso e outros sintomas relatados pela paciente, será realizada em todas as consultas.

7.3 Exames ginecológico

No exame ginecológico, será feita a avaliação visual e/ou tátil das regiões ginecológicas. Sendo que apenas nas consultas VS e C4 o médico deverá realizar, além da avaliação visual e/ou tátil das mamas e das genitais externas, deve-se fazer o exame especular e genitais internos.

7.4 Eventos adversos

Será dever dos investigadores responsáveis registrar toda e qualquer ocorrência de evento adverso (EA), tanto no documento fonte, quanto na e-CRF do sujeito de pesquisa. Está obrigação inicia-se a partir da assinatura do termo de consentimento, encerrando-se após a C5. Devem ser registrados a gravidade, intensidade, e a relação de causa do evento, os quais devem ser avaliadas pelos pesquisadores responsáveis e reportados ao patrocinador.

7.4.1 Definição de evento adverso

Define-se como evento adverso qualquer ocorrência médica quer essa tenha ou não relação causal com o tratamento, que não seja desejável e/ou esperada, que ocorra com um paciente ou sujeito de pesquisa.

7.4.2 Classificação dos eventos adversos

Os eventos adversos são classificados de acordo com o grau de intensidade, relação causal e/ou probabilidade de estarem relacionados ao uso do medicamento (***itens 7.4.3 e 7.4.4***) e com sua duração e frequência. Todos esses dados devem ser levantados pela equipe do centro junto à paciente e anotado tanto no prontuário, quanto na e-CRF.

7.4.3 Intensidade

A escala abaixo deve ser utilizada para estimar o grau de intensidade do evento adverso:

- **LEVE***:*
  Sinal ou sintoma facilmente tolerado, que não interfere nas atividades do dia a dia do sujeito de pesquisa e que não requer intervenção ou terapia;

- **MODERADO:**
  Sinal ou sintoma que ocasiona limitação das atividades do dia a dia do sujeito de pesquisa, sendo que algum tipo de intervenção ou terapia pode ser necessária;

- **SEVERO:** sinal ou sintoma que interfere com o bem-estar e ocasiona prejuízo significante na

Execução das atividades do dia a dia do sujeito de pesquisa sendo necessária intervenção médica/terapia.

7.4.4 Relação Causal

Para determinação da causalidade o investigador deverá utilizar as definições adotadas pela OMS (Organização Mundial da Saúde) e a brochura do investigador, conforme abaixo:

- **DEFINIDA:**

  Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que ocorre em espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento e que não pode ser explicado por doença de base ou por outros medicamentos ou mesmo substâncias químicas. A resposta da suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*) deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacologicamente definitivo, usando-se um procedimento de reintrodução (*rechallenge*) satisfatória, se necessário;

- **PROVÁVEL:**

  Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em um período razoável de administração do medicamento, improvável de ser atribuído a uma doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas, e que apresenta uma resposta clinicamente razoável à suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*). Informações sobre a reintrodução (*rechallenge*) não são necessárias para completar esta definição;

- **POSSÍVEL**:

  Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em um período razoável de administração do medicamento, mas que também pode ser explicado por doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas. Informações sobre a suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*) podem estar ausentes ou obscuras;

- **IMPROVÁVEL:**

  Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que apresenta relação temporal com a administração do medicamento que torna uma relação causal improvável e em que outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes propiciam explicações plausíveis;

- **CONDICIONAL/ NÃO CLASSIFICADA:**

  Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, notificado como sendo uma reação adversa, sobre o qual são necessários mais dados para avaliação adequada ou quando os dados adicionais estão sendo analisados;

- **NÃO ACESSÍVEL/ NÃO CLASSIFICÁVEL**:

  Notificação que sugere uma reação adversa que não pode ser avaliada porque as informações são insuficientes ou contraditórias e que não pode ser completada ou verificada.

7.4.5 Relato dos eventos adversos

Devem ser registrados e identificados todos os sintomas e anormalidades encontrados em exames no documento fonte e na e-CRF. Com atenção para o fato que todas as condições e sintomas precisam ser registradas após a VS. Deve ser anotados todos os sinais clínicos, doenças manifestadas, ou agravadas, durante o estudo, sejam pré-existentes ou não. As alterações físicas ou laboratoriais devem ser registradas se forem consideradas clinicamente significativas pelo investigador.

NOTA: Os relatos de dismenorreia, dispareunia, dor pélvica não menstrual e sangramento vaginal, objeto de acompanhamento neste protocolo, não serão computadas como eventos adversos exceto se as circunstâncias levem o investigador a considerá-las como tais.

7.4.6 Seguimento dos eventos adversos

Os eventos adversos dos quais o sujeito da pesquisa não tenha se recuperado até a C5 devem ser acompanhados pelo pesquisador responsável até seu desfecho final, estabilização a um nível clínico razoável para o pesquisador, ou perda comprovada de seguimento.

7.5 Eventos adversos graves

Considera-se Evento Adverso Grave (EAG) qualquer ocorrência médica que resulte em uma das condições a seguir:

- **ÓBITO:**

  Resulte no falecimento do sujeito de pesquisa;

- **AMEAÇA À VIDA:**
  O paciente esteve efetivamente em risco imediato de óbito na ocasião do evento adverso;

- **HOSPITALIZAÇÃO:**
  Compreendendo internações médicas que ultrapassem o período de 24h.

- **INCAPACIDADE SIGNIFICATIVA OU PERSISTENTE:**
  Se houver uma perda considerável da capacidade do indivíduo que o impeça de realizar as atividades do dia a dia;

- **EVENTO CLINICAMENTE SIGNIFICANTE:**
  Qualquer evento ocorrido durante o estudo que necessite de intervenção clínica ou cirúrgica, a fim de se evitar a ocorrência dos eventos anteriores.

7.5.1 Relato dos eventos adversos graves

Todo evento adverso grave deverá ser registrado no documento fonte e comunicado por meio do formulário de notificação de evento adverso grave dentro do prazo máximo de 24 horas. O evento, quando cabível, deve ser acompanhado, devendo o pesquisador atualizar o formulário até a resolução do evento, ou até sua estabilização.

É fundamental que todos os procedimentos e precauções cabíveis para a resolução do evento adverso sejam prontamente adotados, estes devem ser anotados no documento fonte e também no formulário de EAG.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá ser comunicado sobre todos os eventos adversos graves por meio do investigador principal, bem como deve ser reportado nos relatórios periódicos o status. Vale lembrar que essa informação deve estar contida mesmo que não haja EAG no Centro.

8. ESTATÍSTICA

8.1 Tamanho da amostra

O tamanho da amostra baseou-se em estudos anteriores no desfecho primário do estudo, que compararam a eficácia individual do pycnogenol e resveratrol contra placebo. [xxx]

Foi feita a suposição de que a utilização de uma amostra semelhante deva ser o suficiente para determinar se existe um diferencial qualitativo, ou quantitativo entre as posologias de pycnogenol e resveratrol escolhidas para o estudo.

Dessa forma, serão necessárias 64 pacientes válidas em cada braço de tratamento, totalizando 128 pacientes válidas que tenham finalizado o tratamento, para demonstrar com margem de erro semelhante aos demais estudos anteriores as vantagens de cada posologia

Levando-se em consideração as descontinuações prematuras do tratamento durante a condução do estudo, estima-se que seja necessário que haja 198 pacientes randomizadas (99 pacientes em cada braço de tratamento).

8.2 População de análise

8.2.1 População de Análise de Segurança com Intenção de Tratar (ITT)

Serão incluídas na população ITT, todas as pacientes randomizadas que receberem pelo menos uma dose da medicação do estudo e que tiverem realizado ao menos uma avaliação de segurança pós-basal.

8.2.2 Populações de Análise de Eficácia com Intenção de Tratar (ITTe)

Serão incluídas na população ITTe, todas as pacientes randomizadas que fizerem uso da medicação em estudo por pelo menos 1 ciclo completo de tratamento e que tiverem realizado ao menos uma avaliação de eficácia pós-basal.

8.2.3 Populações de Análise de Eficácia Por Protocolo (PP)

Serão incluídas na população PP, pacientes pertencentes à população ITTe que completarem o estudo de acordo com as diretrizes do protocolo.

As violações e desvios de protocolo que levarem à exclusão das pacientes na população PP serão discutidas com o Patrocinador antes da análise estatística.

8.3 Análises Estatísticas

A análise estatística será baseada nos dados agrupados dos centros de estudo utilizando-se o software de preferência do patrocinador, porém é sugerido o SPSS, por apresentar-se compatível com a análise dos dados a serem estudados e por ser um programa de uso frequente em pesquisas clínicas.

As variáveis quantitativas serão analisadas descritivamente pelo número de pacientes avaliadas, média, desvio padrão (dp), mediana, valores mínimo e máximo observados. Variáveis categóricas serão resumidas pela frequência e porcentagem, em relação ao total observado.

Todos os testes estatísticos aplicados serão bilaterais com nível de significância de 0,05 (α = 5%).

8.3.1 Análise dos Dados Demográficos e Outras Características Basais

Estatísticas descritivas serão apresentadas, por grupo de tratamento, para os dados demográficos e variáveis basais da população ITT.

8.3.2 Análises de Eficácia

As análises das variáveis de eficácia primária e secundárias serão realizadas nas populações ITTe e PP.

As análises de eficácia serão realizadas utilizando o princípio LOCF (*Last observation carried forward*), caso haja dados ausentes. Todos os dados coletados após a data da primeira dose da medicação em estudo serão considerados pós basal. O último valor pós basal válido coletado será levado para a frente e definido como a observação da semana 24 para todos os parâmetros de eficácia onde houver dados ausentes.

As análises inferenciais serão baseadas em testes paramétricos e no caso em que a suposição de normalidade não for atendida, transformações serão utilizadas na tentativa de obter-se uma distribuição normal dos dados.

Análises adicionais poderão ser empregadas em caráter exploratório.

8.3.2.1 Análise do Objetivo Primário

As médias de variação absoluta do escore de dor associada ao climatério, avaliada através da Menopause Rating Scale – MRS, ao final do tratamento (24 semanas) em relação ao basal serão calculadas por braço de tratamento e será construído um intervalo bilateral com 95% de confiança para a diferença entre as médias dos grupos ($\mu_{teste} - \mu_{referência}$).

8.3.2.2 Análise dos Objetivos Secundários

- **PADRÃO DE SANGRAMENTO AO LONGO DO TRATAMENTO:**
  - Número de dias com e sem sangramento/*spotting* (considerando a soma desangramento/*spotting*) em cada ciclo de 30 dias, no período de referência de 90 dias e no período total do estudo:

Os grupos de tratamento serão analisados descritivamente quanto ao número de dias com e sem sangramento/*spotting.* As análises descritivas serão realizadas em cada ciclo de tratamento, nos períodos de referência de 90 dias e no período total do estudo.

- Escore total de sangramento, considerando o número de dias de sangramento e a intensidade do sangramento para cada ciclo de tratamento:

  O escore total de sangramento será calculado para cada ciclo de tratamento utilizando a fórmula:

  Escore Total de Sangramento = nº de dias com *spotting* + (2 x nº de dias com sangramento leve) + (3 x nº de dias com sangramento moderado) + (4 x nº dias com sangramento intenso). Os grupos de tratamento serão analisados descritivamente por ciclo de tratamento quanto ao escore total de sangramento.

- Taxa de amenorreia (proporção de mulheres sem sangramento e/ou *spotting*) e da taxa de de sangramento (proporção de mulheres com sangramento ou *spotting*), durante cada ciclo de tratamento:

  Os grupos de tratamento serão analisados descritivamente por ciclo de tratamento quanto à ocorrência de amenorreia e à ocorrência de sangramento. Será aplicado o teste do Qui-quadrado na comparação entre os grupos.

- **CONSUMO DE MEDICAÇÃO DE RESGATE:**

  Os grupos de tratamento serão analisados descritivamente por ciclo de tratamento e no período total do estudo quanto à necessidade de uso de medicação de resgate e quanto à quantidade de medicação consumida.

  Os grupos serão comparados quanto à quantidade total de medicação de resgate consumida em cada ciclo de tratamento e no período total do estudo pelo teste de Mann-Whitney.

- **GRAU DE SATISFAÇÃO DO TRATAMENTO AVALIADA PELA PACIENTE E PELO INVESTIGADOR:**

  Os grupos de tratamento serão analisados descritivamente quanto à distribuição dos graus de satisfação do tratamento avaliados pela paciente e pelo investigador e será aplicado o teste de Mann-Whitney na comparação entre os grupos.

8.3.3 Análises de Segurança

As análises de segurança serão realizadas no conjunto de dados observados na população ITT. Resultados de exame físico, exame ginecológico, sinais vitais, peso, laboratoriais, eletrocardiograma e ultrassonografia pélvica transvaginal serão analisados descritivamente por grupo de tratamento em cada avaliação.

Os eventos adversos serão codificados utilizando o dicionário MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), e serão analisados descritivamente pelos termos preferidos, para cada grupo de tratamento, segundo ocorrência, número de episódios, intensidade, gravidade e relação com o medicamento em uso. Já os eventos adversos graves ou que levarem à descontinuação prematura do estudo serão listados por grupo.

Será usado a classificação ATCC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*) para codificar os medicamentos prévios ao início do tratamento e medicamentos concomitantes e os dados serão analisados descritivamente por grupo de tratamento.

8.4 Análise Interina

Não está prevista nenhuma análise interina.

8.5 Desvios do Plano Estatístico Original

Todo e qualquer desvio do plano estatístico original será descrito e justificado no protocolo e/ou relatório estatístico final, quando apropriado.

8.6 Manuseio de Dados Faltantes ou Inválidos

A segurança será analisada utilizando o conjunto de dados observados e não serão empregadas técnicas para imputação de dados faltantes ou inválidos.

As análises de eficácia serão realizadas utilizando o princípio LOCF (*Last observation carried forward*), ou seja, será levada em consideração a última observação levantada para os dados pós-basais ausentes.

9. ACESSO AO DOCUMENTO FONTE

Os investigadores e o Patrocinador devem estar de acordo que esta última, ou seu representante designado, poderá verificar o desenvolvimento do protocolo nos locais de sua realização, por meio de monitores de pesquisa clínica, com o intuito de detectar possíveis problemas que possam ocorrer e

corrigi-los em tempo hábil. Tais monitores podem pertencer à equipe de Pesquisas Clínicas ou de Controle de Qualidade do Patrocinador, bem como da CRO contratada para esta finalidade.

Os investigadores devem reconhecer que dentro das restrições legais e regulatórias e considerações institucionais e éticas, o CEP, a agência governamental responsável (conforme exigido por lei) e o Patrocinador (ou empresa/pessoa por ela designada) podem revisar o documento fonte, a exemplo de laudos laboratoriais, prontuários e registros médicos de pacientes do estudo. Sempre visando confirmar os dados inseridos na e-CRF, preservando-se sempre a confidencialidade dos dados da paciente.

O investigador também deverá permitir auditorias, revisões do CEP local e inspeções regulamentares referentes ao estudo, dispondo de acesso direto aos dados e documentos originais do estudo.

9.1 Reportando Dados ao Patrocinador

O patrocinador irá oferecer aos centros, formulários de coleta de dados, sejam eles em papel ou eletrônicos (e-CRF). O investigador deve fornecer os dados do sujeito de acordo com as instruções do patrocinador, no formulário designado e de acordo com as Boas Práticas Clínicas.

O investigador deve registrar os dados e mantê-los em arquivo durante todo o estudo, de acordo com as legislações e requerimentos regulatórios vigentes. **Todo dado reportado na e-CRF deve ser suportado por um documento fonte no centro de pesquisas**. Se qualquer documento eletrônico for usado como fonte de informação, deverá ser datado pelo investigador principal ou um sub-investigador, delegado para tal atividade, e arquivado no centro de pesquisa.

Todos os formulários (eletrônicos ou em papel) devem ser preenchidos em até 5 (cinco) dias úteis após a avaliação do dado ou informação.

9.2 Preenchendo a Ficha Clínica (CRF)

A ficha clínica será eletrônica (desenvolvida por um parceiro designado pela Patrocinador e com banco de dados baseado no Brasil) e deve ser preenchida para todas as pacientes que assinarem o TCLE, inclusive as classificadas como Falha de Seleção. O patrocinador não deve coletar qualquer informação pessoal da paciente que não seja relevante para o estudo. Portanto, os sujeitos **não** devem ser identificados por nome ou iniciais na CRF ou nos documentos do estudo recolhidos pelo patrocinador. A única identificação aceitável para o sujeito, que pode aparecer na CRF, é o seu número de identificação **(*item 5.1*)**.

Todos os registros na CRF são de responsabilidade final do investigador principal. No entanto, esta atividade pode ser delegada a outro membro da equipe, devidamente qualificado para esse fim.

10. CONTROLE DE QUALIDADE E MONITORIA DO ESTUDO

Fica estabelecido que este protocolo, previamente aprovado pelo CEP local e pelas autoridades governamentais, deve ser conduzido de acordo com todos os seus itens, conforme especificado nas páginas anteriores, devendo-se manter o sigilo das informações obtidas até o seu término, salvo disposição em contrário, acordada entre ambas as partes.

O CEP deverá ser informado de todas as alterações no protocolo pelo investigador, de acordo com as regulamentações aplicáveis e com os procedimentos estabelecidos pelo CEP. Não deverá ocorrer desvio do protocolo, de nenhum tipo, sem o cumprimento de todos os procedimentos exigidos pelo CEP. No caso de serem necessárias EMENDAS ao protocolo, deve-se aguardar a aprovação por escrito do CEP e a autorização do Patrocinador antes de se implementar as alterações ao estudo.

Quando for necessário qualquer desvio do protocolo, o investigador deverá entrar em contato com a Patrocinador, procurando o médico responsável pelo estudo. A permanência ou não da paciente no estudo será discutida. No caso de **emergência clínica** não será exigida aprovação anterior do desvio, mas o médico responsável pelo estudo na equipe do Patrocinador ou seu substituto designado deve ser notificado o mais rápido possível. **Todas as razões para desvio do protocolo deverão constar no documento fonte e na CRF da paciente em questão. Todos os desvios de protocolo deverão ser imediatamente comunicados ao patrocinador e ao CEP que aprovou o estudo no centro em questão.**

O investigador principal, ou pessoa por ele designada, é responsável pelo registro de todos os dados do estudo na CRF da paciente. Os dados devem ser inseridos na CRF eletrônica, de acordo com as informações solicitadas e presentes no prontuário. A CRF deverá ser revisada e assinada pelo investigador principal ou por um sub-investigador, quando este for delegado para tal atividade.

A transferência de obrigações deve ser registrada no formulário de “Delegação de responsabilidades” (mantida arquivada no centro). O investigador deve garantir que toda a equipe envolvida na condução do estudo esteja treinada no protocolo e nos procedimentos específicos do estudo e tenha conhecimento adequado do(s) medicamento(s) em estudo.

Durante o transcorrer do estudo clínico serão realizados pelo Patrocinador, ou representante designado, contatos com o investigador e equipe do estudo, além de visitas (previamente agendadas) ao centro de pesquisa, para fins de monitoria e auditoria de dados, incluindo a comparação de documentos fonte com as CRFs e a revisão dos formulários de contabilidade do medicamento em estudo. O investigador principal e/ou seus representantes deverão estar disponíveis durante essas visitas.

O objetivo da auditoria do Patrocinador, que é independente e separada do monitoramento de rotina e de controle de qualidade, normalmente realizada pela CRO, deve avaliar a condução do estudo, o cumprimento do protocolo, POPs, GCP e as exigências regulatórias aplicáveis.

11. SUSPENSÃO, TÉRMINO E CONCLUSÃO DO ESTUDO

O presente estudo poderá ser encerrado de forma precoce, caso haja uma decisão contrária a continuidade da pesquisa por parte de uma autoridade regulatória, mudança de opinião do CEP, problemas de segurança com o medicamento ou a critério administrativo e financeiro do Patrocinador.

Caso uma das hipóteses acima venha a se tornar real, o Patrocinador deverá informar o quanto antes as empresas envolvidas. De forma que o investigador e sua equipe, deverão entrar em contato com todas as pacientes do estudo, no prazo de uma semana.

Todos os materiais do estudo deverão ser recolhidos, incluindo os que estarão de posse das pacientes, e todas as fichas clínicas deverão ser preenchidas com o máximo possível de informações conforme as instruções do patrocinador. O recrutamento de sujeitos deverá ser interrompido imediatamente após o aviso do patrocinador.

Caso a pesquisa transcorra sem problemas, o estudo será encerrado quando as avaliações finais do número combinado de sujeitos e suas análises estíticas tiverem sido concluídas ao final do período de tratamento da última paciente e depuração dos dados.

Caso o investigador resolva suspender ou rescindir o estudo, este deve entrar em contato com o Patrocinador relatando de forma detalhada sua decisão. Toda a medicação e outros materiais do estudo deverão ser devolvidos para o Patrocinador e as pacientes encaminhadas para outro serviço de saúde, que garanta o acompanhamento e/ou tratamento do seu problema.

Mediante a conclusão do estudo, o investigador fornecerá ao Patrocinador, ao CEP e às agências regulamentares todos os relatórios finais e resumos conforme exigido pelas normas.

12. ÉTICA

12.1 Revisão pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Tal estudo exige que haja a aprovação do protocolo e do TCLE antes que se inicie o estudo. E sempre que houver alguma alteração nos mesmos, o CEP correspondente à instituição deve ser informado e novamente aprovar a versão atualizada. Além disso, o centro deve comunicar periodicamente o andamento do estudo, e por tanto o CEP deve estar ciente e de acordo que deverá se reunir e averiguar se concorda com a condução do estudo emitindo um parecer favorável a ser anexado

na Plataforma Brasil. De maneira que o patrocinador tenha uma cópia da carta de aprovação da versão vigente do protocolo e do TCLE, além de outras documentações pertinentes, antes do início do estudo.

12.2 Procedimentos do TCLE

Antes que o investigador principal ou uma pessoa por ele designada (conforme definido no formulário de Delegação de Responsabilidades) entregar à paciente o TCLE, é importante que este esteja a versão atual, já revisada e aprovada pelo CEP e que a paciente tenha tempo e espaço para esclarecer todas as suas dúvidas acerca do estudo e que seja livre que qualquer pressão, que venha afetar sua decisão.

Ou seja, cada paciente deve ter claro em mente que ela é uma voluntária, que não receberá qualquer outra coisa que não esteja contemplado no estudo, e que ela pode retirar seu consentimento e encerrar sua participação no estudo a qualquer momento, sem que este afete seu tratamento ou relacionamento com o médico que a está acompanhando.

É necessário que a paciente, junto com a pessoa designada no centro para aplicação do TCLE, rubrique todas as páginas, assine e date a última. Bem como ambas as partes devem ter em mãos uma via deste documento.

Caso a paciente não saiba ler e escrever ou tenha alguma deficiência que a empeça de ler e assinar o TCLE, ela poderá ser substituída pelo seu responsável, ou poderá ser aplicada outra medida permitida pela CONEP, a exemplo do uso da digital da paciente.

O processo de obtenção do consentimento, deve estar descrito em documento fonte. E em hipótese alguma poderá ser realizado alguma coisa do estudo antes da obtenção deste consentimento.

12.3 Confidencialidade dos Dados

Todos os documentos e informações relacionados ao produto investigacional e o presente estudo obtidas e fornecidas ao investigador pelo Patrocinador, ou vice-versa, são estritamente confidenciais.

O investigador concorda expressamente e deve estar documentado, através da assinatura do Termo de Confidencialidade, que os dados sobre sua experiência clínica e profissional sejam coletados pelo patrocinador por meio de papel e digital, sempre em conformidade com o GCP.

Todos os registros obtidos deverão mantidos em sigilo e o nome da paciente não será revelado em nenhum momento, sendo os dados clínicos identificados através do número de seleção e/ou randomização. Sendo necessário revelá-los, apenas, ao Patrocinador e/ou seu representante designado e às agências governamentais responsáveis, se solicitados.

13. GERENCIAMENTO E ARQUIVO DE DADOS

É dever do investigador principal de cada centro arquivar, em local seguro, de acesso restrito, apenas permitido às pessoas designadas na lista de delegação, toda a documentação do estudo, que compreende: documentos fonte, registros de distribuição do medicamento em estudo, correspondência do/ao CEP, anotações, comprovantes de envio de medicação etc., por um período mínimo de cinco anos, até ser notificado pelo patrocinador de que os registros podem ser destruídos. E os mesmos, devem entrar em contato antes da destruição de qualquer registro referente ao estudo.

Este período pode mudar segundo o preconizado pelas agências reguladoras, por isso é importante que o Patrocinador, a CRO e os centros estejam cientes das definições estabelecidas pelas normas reguladoras do país onde for aplicado o estudo.

14. POLÍTICA DE PUBLICAÇÃO

O patrocinador deve se comprometer a publicar e divulgar seus resultados de forma clara e precisa. Para tanto, o patrocinador em um esforço conjunto com seus investigadores e parceiros, devem concordar com a versão a ser apresentada após revisão por ambas as partes. Os achados de maior relevância encontrados durante o estudo serão submetidos à publicação em revista indexada ou apresentados em eventos científicos.

Cabe ao patrocinador o direito de escolher o primeiro e último autor da publicação. E os demais investigadores principais que participaram do estudo, serão nomeados coautores do artigo principal, com base no número de pacientes que conseguiram concluir o estudo, sempre respeitando o limite máximo de autores permitidos pela revista a ser publicado.

No mais, deverão ser seguidas as definições estabelecidas de acordo com as normas reguladoras do país onde for aplicado o estudo.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACR BI-RADS: classificação, o que é e qual sua importância. **STAR**. Disponível em: https://star.med.br/bi-rads-classificacao-o-que-e/

2. Calculadora da Escala de Avaliação da Menopausa. **Bibliomed**. Disponível em: <https://www.bibliomed.com.br/calculadoras/mrs/index.cfm>

3. CHANG, G.R.; CHEN, P.L.; HOU, P.H.; MAO, F.C. Resveratrol Protects Against Diet-Induced Atherosclerosis by Reducing Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Inhibiting Inflammation in Apolipoprotein E-Deficient Mice. **Iranian Jo Urnal of Basic Medical Sciences**. Vol. 18. Nº11. p. 1063. 2015.

4. FILHO, J. F.; *et al*. Epidemiologia da menopausa e dos sintomas climatérios em mulheres de uma região metropolitana no sudeste do Brasil: inquérito populacional domiciliar. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, vol.37. Nº.4, pp.152-158. 2015. ISSN 0100-7203. http://dx.doi.org/10.1590/SO100-720320150005282

5. GAMBINI,J.; LÓPEZ-GRUESO, R.; OLASO-GONZÁLEZ, G.; INGLÉS, M.; ABDELAZID, K.; EL ALAMI, M.; BONET-COSTA, V.; BORRÁS, C.; VIÑA, J. Resveratrol: distribución, propiedades y perspectivas. **Revista Española de Geriatría y Gerontología.** Vol.48. Nº.2. p.79–88. 2013

6. GILLESPIE, N. D.; LENZ, T. L. Resveratrol. **American Journal of Lifestyle Medicine**. Vol.6. Nº5. p.390-392. 2012

7. HARLOW, S.D.; PARAMSOTHY, P. Menstruation and the menopausal transition. **Obstet Gynecol Clin North Am.** Vol. 3. Nº.3 p.595-607. doi:10.1016/j.ogc.2011.05.010

8. HASLER, C.M.; BLOCH, A.S.; THOMSON, C.A.; ENRIONE, E.; MANNING, C. Position of the American Dietetic Association: functional foods. **Journal of the American Dietetic Association**. Vol. 104. Nº. 5. p. 814-826. 2004.

9. KERRIE, L.M.. The Effects of Resveratrol and Acute Exercise on Endothelial Function in Postmenopausal Women. University of Colorado School of Medicine, **Clinical Trials**, 2020. ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT02256540. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256540?term=Resveratrol&gndr=Female&draw=8

10. KOHAMA T; SUZUKI N. The treatment of gynaecological disorders with Pycnogenol®. **Eur Bull Drug Res** 7(2): 30-32, 1999.
11. KOHAMA, T; *et al.* Analgesic efficacy of Pycnogenol® in dysmenorrhea. An open clinical trial. **Journal of Reprodution Medical.** Vol. 49. Nº10. p. 828-832. 2004.
12. KOHAMA, T; NEGAMI, M. Effect of low-dose French maritime pine bark extract on climacteric syndrome in 170 perimenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial **Journal of Reprodution Medical.** Vol. 58. Nº(1–2) p.39–46. 2013.
13. KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Rev. Bras. Anestesiol**. vol.52. Nº.4 Campinas julho/agosto 2002. http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942002000400014

14. KYONG, P. Global Trans Resveratrol Market 2018- DSM, Evolva, Sabinsa, InterHealth, Maypro, Laurus Labs. **Anglophone Tribune**. 2018. Disponível em: https://anglophonetribune.com/business/global-trans-resveratrol-market-2018-dsm-evolva-sabinsa-interhealth-maypro-laurus-labs/ Acesso em 28 jun. 2018

15. LANÇON, A.; FRAZZI, R.; LATRUFFE N. Anti-Oxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Properties of Resveratrol in Ocular Diseases. **Molecules**. Vol. 21. Nº3. p.304. 2016. https://doi.org/10.3390/molecules21030304

16. LANGCAKE, P.; PRYCE, R.J. The Production of Resveratrol by Vitis Vinifera and other Members of the Vitaceae as a Response to Infection or Injury. **Physiological Plant Pathology**. Vol. 9 . Nº 1. p. 77-86. 1976.

17. LEAL, J. B.; CARVALHO, F. O.; GONÇALVES, D. C.; LEAL, J. B.; SILVA, G. C. L.; CARNEVALI JÚNIOR, L. C.; HOEFEL, A. L. Resveratrol: Composição Química e seus Benefícios à Saúde. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento.** Vol. 11. Nº.67. p. 620-629. 2017.

18. LI, C.; XU, X.; TAO, Z.; SUN, C.; PAN, Y. Resveratrol derivatives: an updated patent review (2012-2015). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 26(10), p. 1189-1200, 2016.

19. MAIA JR, H; *et al*. Aromatase And Cyclooxygenase-2 Expression In Endometrial Polyps During The Menstrual Cycle. **Gynecological Endocrinology.** Vol. 22. Nº4. p.219–224, Abril 2006; DOI: 10.1080/09513590600585955

20. MOREAU, K.L.; HILDRETH, K.L. Vascular Aging across the Menopause Transition in Healthy Women. **Adv Vasc Med.** DOI:10.1155/2014/20439, 2014.

21. MOTTA, L. A. S.; ROCHA, A. L. P. Uma análise da aplicação da matriz de portfólio de Kraljic no processo de compra de uma empresa de cosméticos no Brasil. 2008. 102 f. **Dissertação (Mestrado em Administração)-Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, 2008

22. MULERO, J.; ABELLÁN, J.; ZAFRILLA, P.; AMORES, D.; HERNÁNDEZ SÁNC HEZ, P. Bioactive Substances with Preventive Effect in Cardiovascular Diseases. **Nutr Hosp**. Vol. 32 . Nº. 4. p. 1462-1467. 2015.

23. PRADO, A.K.M.; CAETANO, M.H.; BENEDETTI, R.; BENEDETTI, P.D.C.D. Os Efeitos do Consumo de Vinho na Saúde Humana . **Revista Científica Unilago**. Vol. 1. Nº. 1. p. 109-128. 2013

24. RUIVO, J.; FRANCISCO, C.; OLIVEIRA, R.; FIGUEIRAS, A. The main potentialities of resveratrol for drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. Vol. 51 . Nº 3. p. 499-513. 2015.

25. SCHÄFER A, CHOVANOVA Z, MUCHOVA, J. Inhibition of COX-1 and COX-2 activity by plasma of human volunteers after ingestion of French maritime pine bark extract (Pycnogenol®**). Biomed & Pharmacother.** Vol. 60 p. 5-9, 2006.

26. SOARES FILHO, P.R.; CASTRO, I.; STAHLSCHMIDT, A. Efeito do vinho tinto associado ao exercício físico no sistema cardiovascular de ratos espontaneamente hipertensos. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. Vol. 96. Nº. 4. p. 277-283. 2011.

27. SUZUKI, H. Uso Estratégico de Propriedade Intelectual e Informações Tecnológicas: Foco no setor farmacêutico. . **In:Oficina: Inovação Farmacêutica & Propriedade Intelectual**; 2018; Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia; Salvador.

28. TAKAOKA, M.J. Of the Phenolic Substances of White Hellebore (Veratrum Grandiflorum Loes. Fil.). **J Faculty Sci Hokkaido Imperial University**. Vol. 3. p. 1-16. 1940.

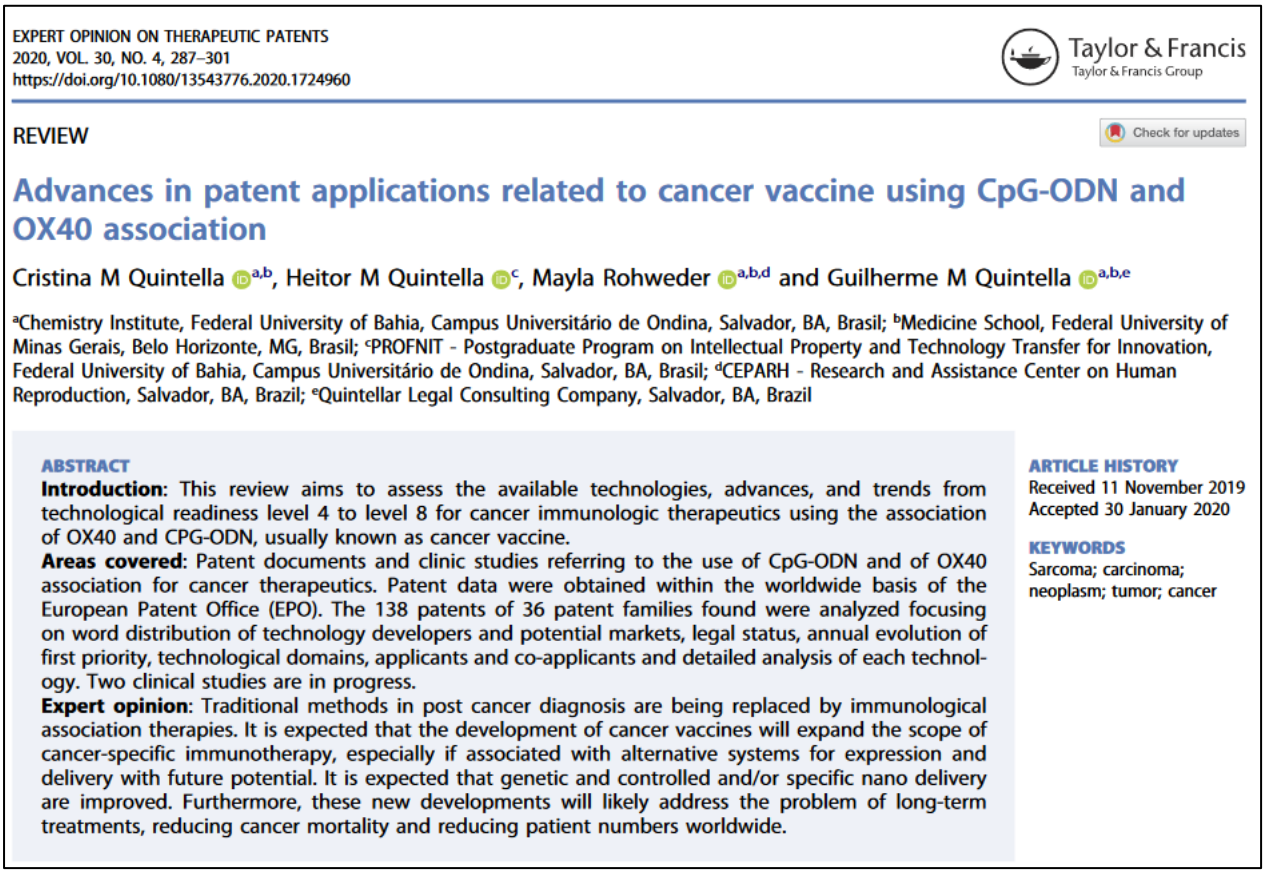
29. TOMÉ-CARNEIRO, J.; LARROSA, M.; GONZÁLEZ-SARRÍAS, A.; TOMÁS-BARBERÁN, F. A.; GARCÍA-CONESA, M. T.; ESPÍN, J. C. Resveratrol and Clinical Trials: The Crossroad from In Vitro Studies to Human Evidence. **Current Pharmaceutical Design.** Vol. 19, Nº 34. p. 6064-6093. 2013 doi:10.2174/13816128113199990407.

30. YANG, L.; ZHANG, Y.; ZHU, M.; ZHANG, Q.; WANG, X.; WANG, Y.; LIU, F. Resveratrol Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury Through Up-Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor B. **Free Radical Biology and Medicine.** Vol. 101. p. 1-9. 2016.

31. YANG, H.M.; LIAO, M.F.; ZHU, S.Y.; LIAO, M.N.; ROHDEWALD, P. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of Pycnogenol® on the climacteric syndrome in peri-menopausal women. **Acta Obstet Gynecol Scand**. Vol. 86. Nº.8 p.978–85, 2007.

APÊNDICE 3 - ARTIGO PUBLICADO EM REVISTA QUALIS A1: *ADVANCES IN PATENT APPLICATIONS RELATED TO CANCER VACCINE USING CPG-ODN AND OX40 ASSOCIATION*

Dado o tamanho do arquivo, será enviado num arquivo separado, para que o texto dissertativo não seja grande demais. A página inicial é:



EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS
2020, VOL. 30, NO. 4, 287–301
https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1724960

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

REVIEW

Check for updates

Advances in patent applications related to cancer vaccine using CpG-ODN and OX40 association

Cristina M Quintella [a,b], Heitor M Quintella [c], Mayla Rohweder [a,b,d] and Guilherme M Quintella [a,b,e]

[a]Chemistry Institute, Federal University of Bahia, Campus Universitário de Ondina, Salvador, BA, Brasil; [b]Medicine School, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil; [c]PROFNIT - Postgraduate Program on Intellectual Property and Technology Transfer for Innovation, Federal University of Bahia, Campus Universitário de Ondina, Salvador, BA, Brasil; [d]CEPARH - Research and Assistance Center on Human Reproduction, Salvador, BA, Brazil; [e]Quintellar Legal Consulting Company, Salvador, BA, Brazil

ABSTRACT

Introduction: This review aims to assess the available technologies, advances, and trends from technological readiness level 4 to level 8 for cancer immunologic therapeutics using the association of OX40 and CPG-ODN, usually known as cancer vaccine.

Areas covered: Patent documents and clinic studies referring to the use of CpG-ODN and of OX40 association for cancer therapeutics. Patent data were obtained within the worldwide basis of the European Patent Office (EPO). The 138 patents of 36 patent families found were analyzed focusing on word distribution of technology developers and potential markets, legal status, annual evolution of first priority, technological domains, applicants and co-applicants and detailed analysis of each technology. Two clinical studies are in progress.

Expert opinion: Traditional methods in post cancer diagnosis are being replaced by immunological association therapies. It is expected that the development of cancer vaccines will expand the scope of cancer-specific immunotherapy, especially if associated with alternative systems for expression and delivery with future potential. It is expected that genetic and controlled and/or specific nano delivery are improved. Furthermore, these new developments will likely address the problem of long-term treatments, reducing cancer mortality and reducing patient numbers worldwide.

ARTICLE HISTORY
Received 11 November 2019
Accepted 30 January 2020

KEYWORDS
Sarcoma; carcinoma; neoplasm; tumor; cancer

Fonte: QUINTELLA, C. M.; QUINTELLA, H. M. ; ROHWEDER, MAYLA ; QUINTELLA, GUILHERME DA MATA . Advances in patent applications related to cancer vaccine using CpG-ODN and OX40 association. EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, v. 30, p. 287-301, 2020. DOI https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1724960.

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Expert Opinion on Therapeutic Patents

ISSN: 1354-3776 (Print) 1744-7674 (Online) Journal homepage: https://www.tandfonline.com/loi/ietp20

Advances in patent applications related to cancer vaccine using CpG-ODN and OX40 association

Cristina M Quintella, Heitor M Quintella, Mayla Rohweder & Guilherme M Quintella

To cite this article: Cristina M Quintella, Heitor M Quintella, Mayla Rohweder & Guilherme M Quintella (2020) Advances in patent applications related to cancer vaccine using CpG-ODN and OX40 association, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 30:4, 287-301, DOI: 10.1080/13543776.2020.1724960

To link to this article: https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1724960

View supplementary material

Accepted author version posted online: 01 Feb 2020.
Published online: 10 Feb 2020.

Submit your article to this journal

Article views: 84

View related articles

View Crossmark data

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ietp20

EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS
2020, VOL. 30, NO. 4, 287–301
https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1724960

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

REVIEW

Check for updates

Advances in patent applications related to cancer vaccine using CpG-ODN and OX40 association

Cristina M Quintella [a,b], Heitor M Quintella [c], Mayla Rohweder [a,b,d] and Guilherme M Quintella [a,b,e]

[a]Chemistry Institute, Federal University of Bahia, Campus Universitário de Ondina, Salvador, BA, Brasil; [b]Medicine School, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil; [c]PROFNIT - Postgraduate Program on Intellectual Property and Technology Transfer for Innovation, Federal University of Bahia, Campus Universitário de Ondina, Salvador, BA, Brasil; [d]CEPARH - Research and Assistance Center on Human Reproduction, Salvador, BA, Brazil; [e]Quintellar Legal Consulting Company, Salvador, BA, Brazil

ABSTRACT

Introduction: This review aims to assess the available technologies, advances, and trends from technological readiness level 4 to level 8 for cancer immunologic therapeutics using the association of OX40 and CPG-ODN, usually known as cancer vaccine.

Areas covered: Patent documents and clinic studies referring to the use of CpG-ODN and of OX40 association for cancer therapeutics. Patent data were obtained within the worldwide basis of the European Patent Office (EPO). The 138 patents of 36 patent families found were analyzed focusing on word distribution of technology developers and potential markets, legal status, annual evolution of first priority, technological domains, applicants and co-applicants and detailed analysis of each technology. Two clinical studies are in progress.

Expert opinion: Traditional methods in post cancer diagnosis are being replaced by immunological association therapies. It is expected that the development of cancer vaccines will expand the scope of cancer-specific immunotherapy, especially if associated with alternative systems for expression and delivery with future potential. It is expected that genetic and controlled and/or specific nano delivery are improved. Furthermore, these new developments will likely address the problem of long-term treatments, reducing cancer mortality and reducing patient numbers worldwide.

ARTICLE HISTORY
Received 11 November 2019
Accepted 30 January 2020

KEYWORDS
Sarcoma; carcinoma; neoplasm; tumor; cancer

1. Introduction

Cancer is a generic name that comprises more than a hundred diseases that have, as common factor, the disordinated growth of cells, mischaracterization of cell type and defects on the apoptosis safeguard, making them a hazard for the original organism. They are divided into benignant and malignant, the first being encapsulated, not invading neighboring tissues and being a lesser problem of easier treatment, the second has uncoordinated growth invading neighboring tissues, is capable of metastasis, by growing into the bloodstream, being a serious problem with more difficult treatment. In 2012, worldwide, approximately 0.46% (32.6 million) of the world population was living with cancer, within 5 years of diagnosis, 0.2% (14.1 million) was diagnosed with cancer and 8.2 million cancer deaths were registered [1]. As a worldwide problem, it has been the object of a wide variety of researches, seeking new treatments, better understanding, and hope. Cancers from different tissues have different characteristics and even those of the same original tissue may have differences between them. This affects research in a negative way, for treatment has to be individualized and proper for each individual cancer. Yet many researchers seek universal characteristics that can come to a more universal treatment and, recently, the spotlight was turned to immunotherapy [2,3], through the boosting of the patients' own immunological tools [4].

Every advanced biological system has its own active and passive defense mechanisms to root down infections. Active defense is dependent of external signaling that can be already known to the system through evolutionary exposure conserved in its DNA. The molecular structures that have been storaged as defense activators are known as pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and are expressed by many infectious microorganisms [5]. Via Toll-like receptors (TLRs), RIG-like receptors, and other receptors [6], the recognition of PAMPs produces proinflammatory cytokines, chemokines, type I interferons, and antimicrobial peptides [5,7]. One of the most illustrative PAMPs is the bacterial DNA, where unmethylated CG dinucleotides are highly present, fact that does not happen on eukaryotic DNA [8,9].

The synthetic CpG oligodeoxynucleotides (CpG-ODNs) are utilized to mimic the bacterial CpG motifs and activate the active defenses of the organism [10–12]. There are four major types of synthetic CpG-ODN, each structurally and biologically distinct [13–15]. They can be utilized to stimulate deactive defense system in a peculiar way. Some recent studies show

CONTACT Cristina M Quintella cris5000tina@gmail.com IQ-UFBA - Chemistry Institute, Federal University of Bahia, Campus de Ondina, R. Barão de Jeremoabo, N. 147, Ondina, Salvador 40.170-115, BA, Brazil

Supplemental data for this article can be accessed here.

© 2020 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

Article highlights

- Comprehensive technology assessment based on the most recent patent applications in the cancer vaccine.
- Association of CpG-ODN and OX40 is quite recent, but patent applications are growing exponentially.
- Potential markets cover over 19 countries.
- Proprietary technologies for OX40 are concentrated in the USA (86%).
- Specific nano delivery and light activation are promising future trends.

This box summarizes key points contained in the article.

the potential of CpG-ODNs as vaccine adjuvants [16–19], and shown promise in cancer treatment [20].

OX40 (CD134; TNFRSF4) is a member of the TNFR (Tumor Necrosis Factor Receptor) superfamily. It has shown the capacity to induce maintenance of the functionality of mature CD8 and CD4 T cells when using its natural ligand (OX40L) or agonist antibodies [21–23]. Its expression by both human CD8 and CD4 T cells after antigen-specific priming [24,25] is induced following TCR/CD3 cross-linking and by the presence of IL-1, IL-2, TNF-α, and other inflammatory cytokines. It has been of interest to cancer future treatments that tumor-infiltrating CD4 T cells have been identified to express OX40, giving them the capacity to act in tumoral response more efficiently [26,27]. In both CD4 and CD8 T cells, OX40 expression is relatively short (24–72 h) [28], making the capacity to extend their efficiency through artificial meddling a possible trend for new treatments. Such capacity was demonstrated in a 2009 study, where the administration of anti-OX40 overcame CD8 T cell tolerance to a self-antigen and restored their cytotoxic activity [29]. Treatment with TCR stimulation associated with anti-OX40 monoclonal antibodies (mAbs) in some animals has induced expansion, differentiation, and prolonged survival of CD4 and CD8 T cells. Depletion of these cells made futile any attempt on tumor regression with anti-OX40 mAbs [22,23,30–32]. Some recent works confirm OX40 agonist antibody as an immunotherapy relevant tool associated with anti-PD-L1 [33,34] or CTLA-4 antibodies [35] or LAG-3 [36].

Through the first decade of this millennium, there have been controversial studies about the OX40 effects on Treg cells, for some showed inhibition and some claimed proliferation [37–39]. The basis is the same: Treg cells constitutively express OX40; therefore, OX40 agonists have the ability to regulate their functionality. The key factor seems to be the context of stimulation. In a recent study, the association of Toll-Like Receptor ligands and OX40 was able to inhibit Treg function in follicular lymphoma [40], yet another exemplification of OX40 co-stimulatory pathway importance lies in the presence of autoimmune-like disease in mice with constitutive expression of OX40L [41,42].

For a little more than a decade, technologies applying simultaneous use of OX40 agonists and CpG-ODN have been baffling the medical community. The synergy between these two creates a powerful in situ vaccine which is 'a local intervention in which immune-enhancing agents are injected locally into one site of tumor, triggering a T-cell immune response locally that then travels to attack cancer throughout the body' [43] and don't have the same draw back as their individual uses, depicted above. Although, according to Sagiv-Barfi et al. [43], the wrong sequence or timing on the application of CpG and OX40 in situ vaccination can drastically impair its therapeutic effect. In short, the CpG-ODNs activate the immune system response and the OX40 agonists potentialize its intensity by inducing maintenance of the functionality of mature CD8 and CD4 T Cells, leading to a powerful tool in tumor regression and even cancer cure [43,44].

Recently, the theme aroused the interest of several researchers and some papers were published concerning combined cancer therapies [29,45–48] and cancer vaccines [49–53].

Several reviews have presented the scientific landscape related to cancer research worldwide, even using bibliometric and scientists' network analysis and running web surveys with specialists, identifying opportunities in prognosis, diagnostics, molecular imaging, delivery systems, and antibody therapies [54,55].

Which brings us to the present paper: where is the technology going with all this?

The aim of this paper is the technologic assessment of carcinoma diagnosis and treatment technologies applying simultaneous use of OX40 agonists and CpG-ODN for technological readiness level between level 4 and level 8. For this, patent families (level 4 to level 7) were mapped and discussed comprising word distribution of technology developers and potential markets, legal status, annual evolution of first priority, technological domains, applicants and co-applicants, and detailed analysis of each technology. Clinical studies (level 6 to level 8) were also mapped.

2. Methods

The patents were obtained using the Questel Orbit database, which contains the worldwide database of the European Patent Office [56] and is relatively comprehensive, having documents from over 90 countries. All these documents have been translated into English, allowing effective keyword searching.

It was decided to search for patent families, thus grouping the several documents of the same technology that were filed in different countries [57]. Throughout the text, the word patent will be used to mean documents of patent families independently of their legal status.

The survey on patents was carried out in April 2019 using claims and independent claims fields, with priority dates from 1998 to 2018.

Initially were searched International Patent Classification (IPC) codes and Cooperative Patent Classification (CPC) codes, but it was found that a wide range of codes would cover the topic without the necessary specification. Thus, a board search strategy was performed with key terms as follows, and Table 1 shows the logical combinations used to identify the patents:

Table 1. Logic combinations used to identify patents.

Carcinoma	CpG oligodeoxynucleotide from bacteria	Member 4 of the tumor necrosis factor receptor superfamily	Number of patent families
AND	AND		771
AND		AND	1,565
AND	AND	AND	36

Carcinoma: sarcom+ or carcinoma+ or neoplasm+ or tumor + or cancer+

CpG Oligodeoxynucleotide from bacteria: ((CYTOSINE AND TRIPHOSPHATE AND DEOXYNUCLEOTIDE AND ODN+) OR (CPG + AND ODN+) OR (CPG AND BACTER+) OR CPG-ODN+ OR (CPG+ AND OLIGODEOXYNUCLEOTID+) OR (CPG+ AND OLIGO AND DEOXY AND NUCLEOTID+) OR (CPG+ AND OLIGODEOXY AND NUCLEOTID+) OR (CPG+ AND OLIGO AND DEOXYNUCLEOTID+))/TI/AB/IW/OBJ/ADB/ICLM)

Member 4 of the tumor necrosis factor receptor superfamily: OX40+ or TNFRSF4 or CD134 or ACT35 or IMD16 or TXGP1L or OX-40+

After eliminating repetitions and removing patents referring to other subjects which are not the focus of this work, three sets of patents were processed: 771 for carcinoma technologies with CpG Oligodeoxynucleotide from bacteria (CpG-ODN); 1,565 for carcinoma technologies that use the member 4 of the tumor necrosis factor receptor superfamily (OX40), and 36 for carcinoma technologies that use both CpG and OX40. The later was further analyzed.

Clinical tests for CpG-ODN andOX40 association were obtained in April 2019 accessing the clinical trials database of the U. S. National Library of Medicine.

3. Results and discussion

3.1. Word distribution of technology developers and potential markets

Figure 1 shows the countries where patents of CpG-ODN and OX40 association for cancer therapeutics are originated from (Figure 1(a): first priority country) and where they were filed (Figure 1(b): protection country), the latter being potential markets and competitors. The regional filings in the European Patent Office (EPO) and the international filings through the World Intellectual Property Organization are not included in Figure 1 (a). A in order to avoid erroneous assessment.

The technology research and development (R&) appropriated as patents (Figure 1(a)) is developed mainly in the

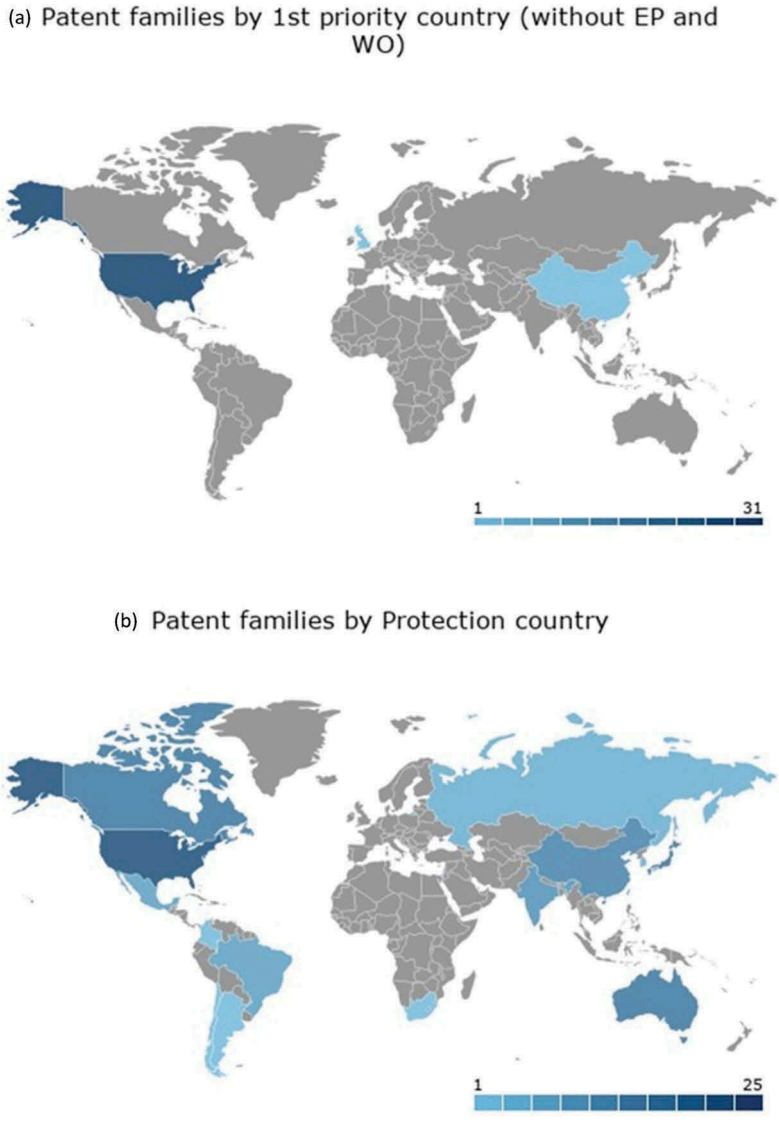


Figure 1. Countries where the patents of CpG-ODN and OX40 association technologies are being filed, showing potential competitors generating R&D (a) and markets (b). The light gray color indicates countries that have no patents.

United States of America (USA), only two are from China and one is from Great Britain.

In 18 countries, patents of CpG-ODN and OX40 association are being filed by other countries to obtain exclusivity of production and commercialization (Figure 1(b)), such as South Africa (1), Japan (13), China (12), Israel (8), Singapore (7), South Correia (5), Hong Kong (4), Taiwan (4), Mexico (8), Russian Federation (5), India (9), USA (21), Canada (15), Australia (14), Brazil (7), Argentina (1), Chile (1), and Colombia (1). Additionally, there are also regional filings and PCT: African Association (1), Europe (25), and PCT (14). This shows that the markets are in the continents of Africa, Asia, North America, South America, Europe, and Oceania, i.e. cover all Earth planet, as expected as this illness and its therapeutics have no known strong dependence on edaphoclimatic conditions.

The amount of Patent Cooperation Treaty (PCT) patents may yet increase in the next years, as most of the patents are quite recent and may not yet elapsed 12 months from their priority dates.

3.2. Patents legal status

Table 2 shows the percentage of patents in accordance with their legal status (granted, pending, lapsed, expired, revoked, alive). Alive patents consist of those granted or pending and may be enforced to control producers and sellers of compositions and to control methodologies usage for carcinoma treatment using the association of CpG-ODN and OX40. All the technologies have a high percentage of alive patents, with high enforcement potential (74% for CpD-ODN, 90% for OX40, 98% for their association). Granted patents have the highest percentage for CpG-ODN (43%) due to being the oldest of the three technologies and, probably due to the timeline delay of examination by the patent national offices, it is still very small for OX40 (22%) and CpG-ODN and OX40 association (17%), confirming the quite recent development of these technologies.

The pending patents percentage is high for OX40 (68%) showing that it is still a new technology, and it is quite high for CpG-ODN and OX40 association technologies (81%) which it typical of an emergent technology as these patents, being filed quite recently, were not yet examined by the patent national offices.

There are almost no public domain (revoked, expired or lapsed) technologies, again pointing to emergent or recent technologies; thus, almost all must have use permission from their patent applicants. There are a small percentage of lapsed patents for all technologies (18% for CpG-ODN, 8% for OX40, 1% for their association), due to their applicants having no interest in maintaining their filings alive. The percentage of expired patents is very small for CpG-ODN (3%) and OX40 (1%) and there are not yet expired patents for their association (0%), showing that almost all patents have less than 20 years from filing. The percentage of revoked patents is below 5% for all technologies, although medicaments and health technologies being quite prone to litigation, which may be due to not having yet enough time for potential legal processes to have been filed and/or finished.

3.3. Patents annual evolution of first priorities

Figure 2 shows the accumulated number of patents per priority year for carcinoma therapeutics using CpG-ODN, OX40 and their association. The years 2017 and 2018 are still not complete due to the patent's sigil period of 18 months. The cumulative number of patents is increasing yearly, reflecting the interest in improving patient's health.

Trend lines were matched to data on the number of accumulated patents (using Excel) to assess their annual growth patterns.

CpG-ODN number of accumulated patents grows linearly ($y = 35.2x$; $R^2 = 0.99$) since 2000. The OX40 number of accumulated patents has two growth periods: almost linearly from 2000 until 2011 ($y = 17.7x$; $R^2 = 0.97$) and exponentially after 2012 ($y = 232\exp 0.32x$; $R^2 = 0.99$).

Until 2014, CpG-ODN technology had higher number of patents than OX40 technology (Figure 2). Afterward, CpG-ODN continued its growth rate while OX40 surpasses it and starts to grow exponentially. Nowadays, the number of OX40 patents is more than twice that of CpG-ODN. The strong growth since 2015 of OX40 patents may be due to the discovery of the therapeutic potential of associating of CpG-ODN and OX40 patents.

Figure 2 inset shows the accumulated number of patents referring to the association of CpG-ODN and OX40 for carcinoma therapeutics. It is possible to see that the patens started being filed in 2003. Since 2007 they grew at a small rate and, since 2002, their growth rate increased exponentially ($y = 0.477\exp 0.278x$; $R^2 = 0.94$).

The carcinoma technologies that associate CpG-ODN and OX40 have been published since 2003. The first patent was filed by Dartmouth College, USA, on 30 December 2002, with the title 'Immunostimulatory Combinations' referring to immunostimulatory combinations including a TLR agonist and a TNF/R agonist and, optionally, an antigen and explicitly claiming association of CpG-ODN and OX40 [58].

3.4. Patents of CpG-ODN and OX40 association: technological domain

The technological domains of the patents were evaluated as a means of observing if the ensemble was in fact representative of carcinoma technologies. The patents fall mainly into the technological fields of pharmaceuticals, biotechnology, and analysis of biologic materials. The concepts comprehend

Table 2. Percentage of patents legal status (granted, pending, lapsed, expired, and revoked) and percentage of alive patents with enforcement potential.

Subject	Granted (%)	Pending (%)	Lapsed (%)	Expired (%)	Revoked (%)	Alive (%) (enforcement potential)
CpG-ODN	43	31	18	3	5	74
OX40	22	68	8	1	1	90
CpG-ODN and OX40 association	17	81	1	0	0	98

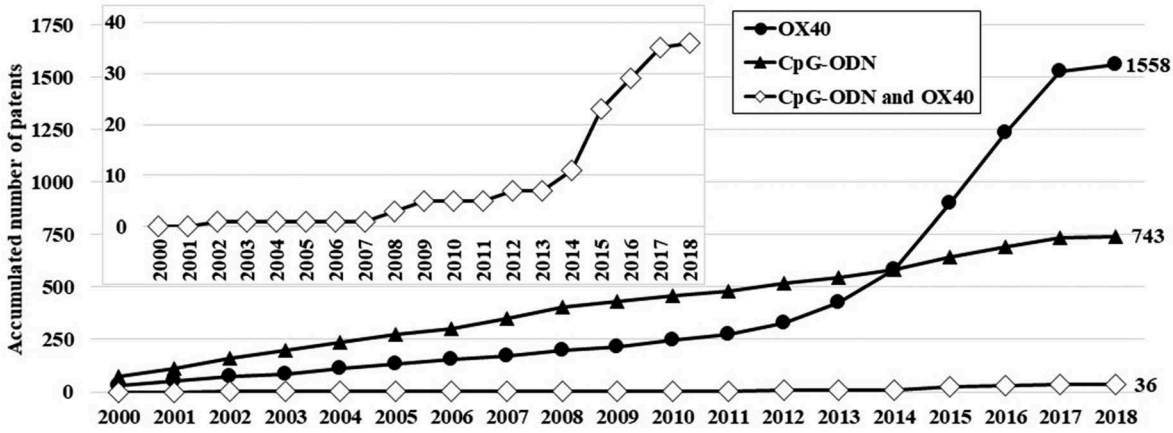


Figure 2. Accumulated number of patents per priority year for OX40, CpG-ODN and their association technologies. Inset: amplification of OX40 and CpG-ODN association.

antigens and immune responses, as well as tumor antigens for cancer treatment.

Figure 3 shows the landscape of technology clusters for CpG-ODN and OX40 association therapies with segregation of the patents in several groups according to what they refer to. Each dot is a patent and each island is composed of similar patents, being the distance between islands dependent of similarity degree between the patent's independent claims. It is possible to see that there is no strong segregation between the patents, pointing to a new technology that requires complementary techniques and knowledges in order to achieve its aim.

Lymphold organ and vaccination sensitizer comprehends systems, devices, and methods utilizing light-activated drug therapy and tumor vaccination and embodiments of vaccine dose forms with an autologous tumor sample from at least one light-activated drug therapy treated tumor, as well as encapsulants [59].

Tissue, checkpoint stimulator molecule, and transgenic mouse comprehend inventions from University of California referring to antibodies and fragments having binding specificity for FZD7, methods of making and binding, and the use of the anti-FZD7 antibodies and binding fragments for tissue engineering, as well as a transgenic mouse expressing the epitope of the anti-FZD7 antibodies and binding fragments, for the diagnosis, assessment, prevention, and/or treatment of diseases and disorders associated with aberrant FZD7 expression [60,61]. It also comprehends technology from University of Iowa referring to compositions, kits, and methods for treating tumors in situ including intratumor injection of cytotoxic particles and immune checkpoint blockade therapy [62].

Ico hematologic malignancy and Cytotoxic T cell comprehend technologies concerning immunogenic peptides specific to BCMA and TACI antigens for treatment of cancer [63], engineered immunostimulatory bacterial strains and uses thereof [64], methods for producing antibodies [65], compositions and methods of treating cancer [66], combination immunotherapy approaches for treatment of cancer [67], compounds for targeted immunotherapy [68], and tumor-specific antibodies and their uses [69].

Are also present VHCDR, A2aR antagonist and tumor antigen presentation groups patents referring to combination therapies for treating cancer [70]; drug delivery compositions and their uses [71]; combination therapies comprising

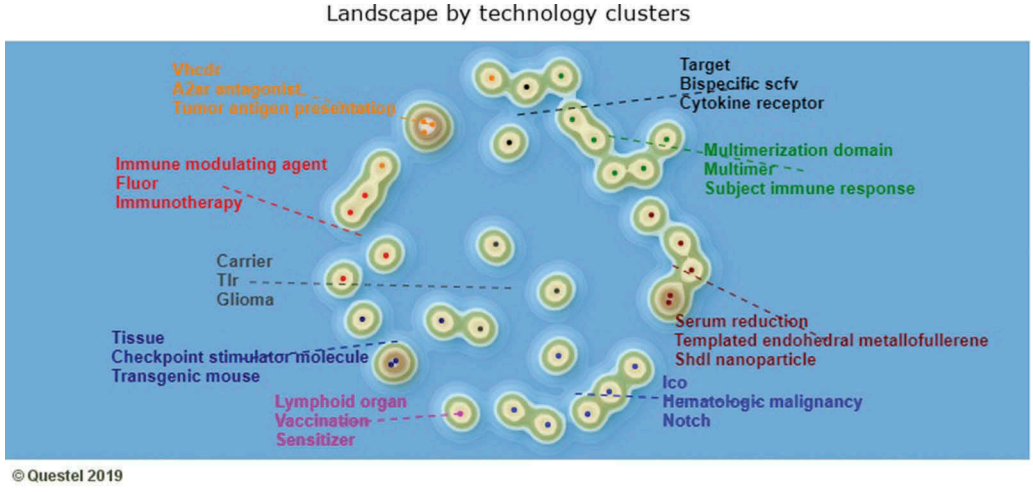


Figure 3. Landscape of technology clusters for OX40 and CpG-ODN association in carcinoma therapeutics.

antibody molecules to tim-3, to lag-3, and to pd-1 [72–74]; and combination therapies with recombinant listeria strains [75].

Other island groups immune-modulating agent, delivery, and immunotherapy comprehending chimeric antigen receptors using GD2 as target and medicine composition [76]; Fc receptor-mediated drug deliveries [77]; methods of reducing tolerization of T cells to tumor antigens [78]; and compositions, combinations, and related methods for photoimmunotherapy [79].

The technological domains also groups target, bispecific scFv and targeting moiety groups patents that refer to nucleic acid carriers and their therapeutic methods of use [80] and molecular constructs with targeting and effector elements [81].

Other group comprehend template endohedral metallofullerene, multimerization domain and biomacromolecule agent delivery refers to compositions and methods for delivery of biomacromolecule agents [82–84] and of polymer/biomacromolecule conjugates [85], diagnostic methods employing hnl [86], Gitrl fusion proteins and their uses [87], immunostimulatory combinations [58], listeria-based immunogenic compositions for eliciting anti-tumor responses [88], Mhc multimers in cancer vaccines and immune monitoring [89], molecular vaccines for infectious disease [90], molecules with antigen binding and polyvalent fc gamma receptor binding activity [91], multivalent adjuvant displays [92] and other treatment methods [93].

Most of the patents refer to cancer in general to be treated although, more recentely, some refer also to specific types of cancer (see Supplemental Material for more details). The cancer types to be treated are expected to increase in the next years due to being an emergent technology and to new knowledge being generated.

3.5. Patent applications of CpG-ODN and OX40 association: top applicants; co-applicants' networks; citation dependencies' networks

There are at least 33 applicants with patents referring to cancer therapeutics with the association of CPG-ODN and OX40. Figure 4 shows the applicants with two or more patents, considering dead and alive patents. Two are academic institutions, five are companies. All top applicants, except University of Michigan, have patents referring either to OX40 and to CpG-ODN, independently, which will be essential in order to commercialize the therapeutic association technologies patented.

Dako Denmark A/S [94] is a subsidiary of Agilent Technologies, Inc. [95], which develops and manufactures reagents, antibodies, instruments, and software for use in anatomic pathology laboratories worldwide. It has 122 patents filed since before 1999, mainly referring to the analysis of biological materials and biotechnology. It has two patents with priority year of 2009 referring to combined technologies with CpG-ODN and OX40: Mhc multimers in cancer vaccines and immune monitoring [89] and molecular vaccines for infectious disease [90]. The patents are filed in the USA, Europe, and several potential countries through PCT.

Advaxis [96] is a USA company devoted to the discovery, development, and commercialization of immunotherapies based on a technology platform that uses engineered listeria monocytogenes (akaLm). It has 46 patents filed since 2006, mainly referring to pharmaceuticals and biotechnology. Advaxis has two programs targeting neoantigens: ADXS-NEO (in partnership with Amgen) for patient-specific approach targeting neoantigens identified from a patient's own tumor; ADXS-HOT for 'off the shelf' approach targeting shared, or common, hot spot mutations and other cancer antigens. It has two patents with priority year 2015 referring to technologies of CpG-ODN and OX40 association: combination therapies with recombinant listeria strains [75] and listeria-based immunogenic compositions for eliciting anti-tumor responses [88]. The patents are filed in more than 10 countries.

University of California [97] has 15,377 patented inventions, mainly referring to pharmaceuticals and biotechnology. Its two patents for CpG-ODN and OX40 association are from 2016 and refer to technologies of Fzd7-specific antibodies and vaccines to treat cancer and control stem cell function [60,61]. The patents are filed in the USA, Europe, and several countries through PCT.

Novartis [98] is a Swiss multinational pharmaceutical company based in Basel, Switzerland. It has 18,407 patented inventions, mainly referring to pharmaceuticals and organic fine chemistry. Subsidiaries may be listed as Ciba Vision, Sandoz, Alcon, and Chiron Corporation. In 2016 filed three patents for CpG-ODN and OX40 association appropriating technologies referring to combination therapies comprising antibody molecules to tim-3 [72], lag-3 [73], and pd-1 [74].

University of Michigan [99] is a public research university in Ann Arbor, Michigan, USA. It has over 3,358 patented inventions mainly on pharmaceuticals and medical technology in general. On CpG-ODN and OX40 association it has four patents filed from

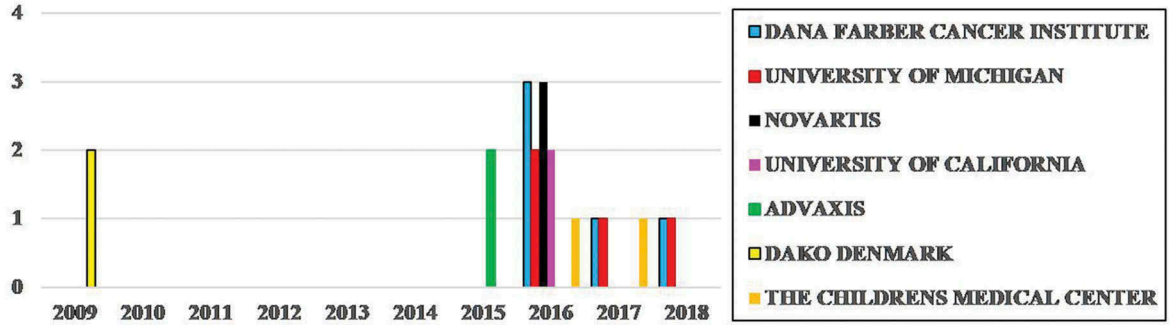


Figure 4. Annual evolution of patent priority year for applicants with two or more patents referring to OX40 and CpG-ODN association in carcinoma therapeutics.

2016 to 2018 that refer to compositions and methods for delivery of biomacromolecule agents [82–85].

Dana–Farber Cancer Institute [100] is a comprehensive cancer treatment and research center in Boston, Massachusetts, USA, affiliated to USA Harvard Medical School. It has over 1,338 patented inventions mainly on pharmaceuticals, biotechnology, and analysis of biological materials. On CpG-ODN and OX40 association, it has five patents, filed between 2016 and 2018, referring to technologies of compositions and methods of treating cancer [66], combination therapies comprising antibody molecules to tim-3 [72] and pd-1 [74], drug delivery compositions and uses thereof [71] and immunogenic peptides specific to BCMA and TACI antigens for treatment of cancer [63].

The Children's Medical Center Hospital [101] belongs to a private corporation and has a pediatric health-care center that provides health-care services for children in Massachusetts, Boston, USA. Dana–Farber and Children's jointly operate Dana–Farber/Children's Hospital Cancer Care to deliver comprehensive care to patients and survivors of all types of childhood cancers. It has filed 1,114 patents on pharmaceuticals, medical technology, biotechnology and analysis of biological materials among others. They developed two patents of OX40 and CpG-ODN combined therapeutics for cancer: method of reducing tolerization of T cells to tumor antigens [78] and combination therapies comprising antibody molecules to tim-3 [72].

The Dana–Farber Cancer Institute patents have as co-applicants Novartis, The Childrens Medical Hospital and Harvard College for patents referring to compositions and methods of treating cancer [66], combination therapies comprising antibody molecules to tim-3 [72] and to pd-1 [74], drug delivery compositions and uses thereof [71] and immunogenic peptides specific to BCMA and TACI antigens for treatment of cancer [63]. Novartis has a patent with Immutep referring to combination therapies comprising antibody molecules to lag-3 [73]. The Beth Israel Deaconess Medical Center has a patent co-applied with Dana–Farber Cancer Institute that refers to compositions and methods of treating cancer [70]. The Children's Medical Center has a patent co-applied with Massachusetts General Hospital and Ferrumax Pharmaceuticals that refer to a method of reducing tolerization of T cells to tumor antigens [78].

The second co-applicant group is from Pennsylvania. Advaxis has two patents with co-applicants: with the University of Pennsylvania and Augusta University developed combination therapies with recombinant listeria strains [75]; with the USA Department of Health & Human Services developed listeria-based immunogenic compositions for eliciting anti-tumor responses [88].

The third co-applicant group is an international collaboration between the USA and the United Kingdom. Hybrid Systems Glendale and Psioxus Therapeutics are co-applicants of the patent multivalent adjuvant display [92].

University of Michigan [82–85], University of California [60,61], and Dako Denmark [89,90] are filing their patents without co-applicants.

Figure 5(b) shows the networks of citations dependency. It is possible to see that there are two patents that are in the center of the clusters, being cited by the others. One belongs to Dartmouth College [58] and was in fact the very first patent to refer to immunostimulatory combination comprising: a TLR agonist and a TNF/R agonist, as previously described. The other belongs to Birdie Biopharmaceuticals and refers to three compounds to treat cancer by their structural formula chemical molecules and compositions, as well as compositions comprising the same [68].

Figure 5(a) shows the networks of co-assignees There are three main groups of technology co-developers. The biggest is from Massachusetts, USA, with eight components (hospitals, research institutes, Harvard University, and companies). It is mainly centered in Dana–Farber Cancer Institute and Novartis, comprising other companies (Immutep, Ferrumax Pharmaceuticals) and other hospitals and research institutions (Massachusetts General Hospital, The Children´s Medical Hospital, Harvard College, Beth Israel Deaconess Medical Center).

3.6. Therapeutics with CpG and OX40 association proprietary technologies already published

3.6.1. Technologies of CpG-ODN and OX40 association: comprehending only compositions or chemical components

The independent claims of the earliest filed patents referred only to compositions and most mention compound classes either by their chemical conformation or by their activity and do not include in their patent claims concentration ranges for each one. Patents referring to chemical molecules and their conformations were filed since 2009. Later, the vaccine compositions were also appropriated.

Noelle et al. [58], with patent applicants 3M and Dartmouth College, referred to an immunostimulatory combination comprising a TLR agonist and a TNF/R agonist effective to increase a subject's immune response to a substance, not specifying the substances.

Brix et al. [89], with Dako Denmark as patent applicant, invented MHC-peptide complexes comprising cancer antigenic peptides and their uses in the diagnosis of, treatment of, or vaccination against a disease in an individual, by indirect detection of one or more individual T cells in a sample that comprises measurement of produced soluble factors, or expression of one or more receptors or T cell effector function.

In 2009, Schoeller et al. [90], with Dako Denmark as patent applicant, used the term 'Molecular Vaccines' to refer to an enormous amount of specific vaccine components (pharmamers) characterized by their multimerization domain and the attached biologically active molecules and MHC multimers, denominating the substances by their name, instead of by their activity, as well as their use in preparation of vaccines that contains the pharmamers alone or in combination with other molecules.

Li [68] referred to compounds for targeted immunotherapy, as well as their compositions and use, patented by applicants Ferrumax Pharmaceuticals, Massachusetts General Hospital, and The Children's Medical Center. The compounds have the structure of Formula (I): TM-Ln-AM (I), wherein TM is a targeting moiety, AM is an activating moiety where Ln is a linker, and n is an integer selected from 0 and 1. These compositions are capable of (i) activating a human dendritic cell, NK cell, or

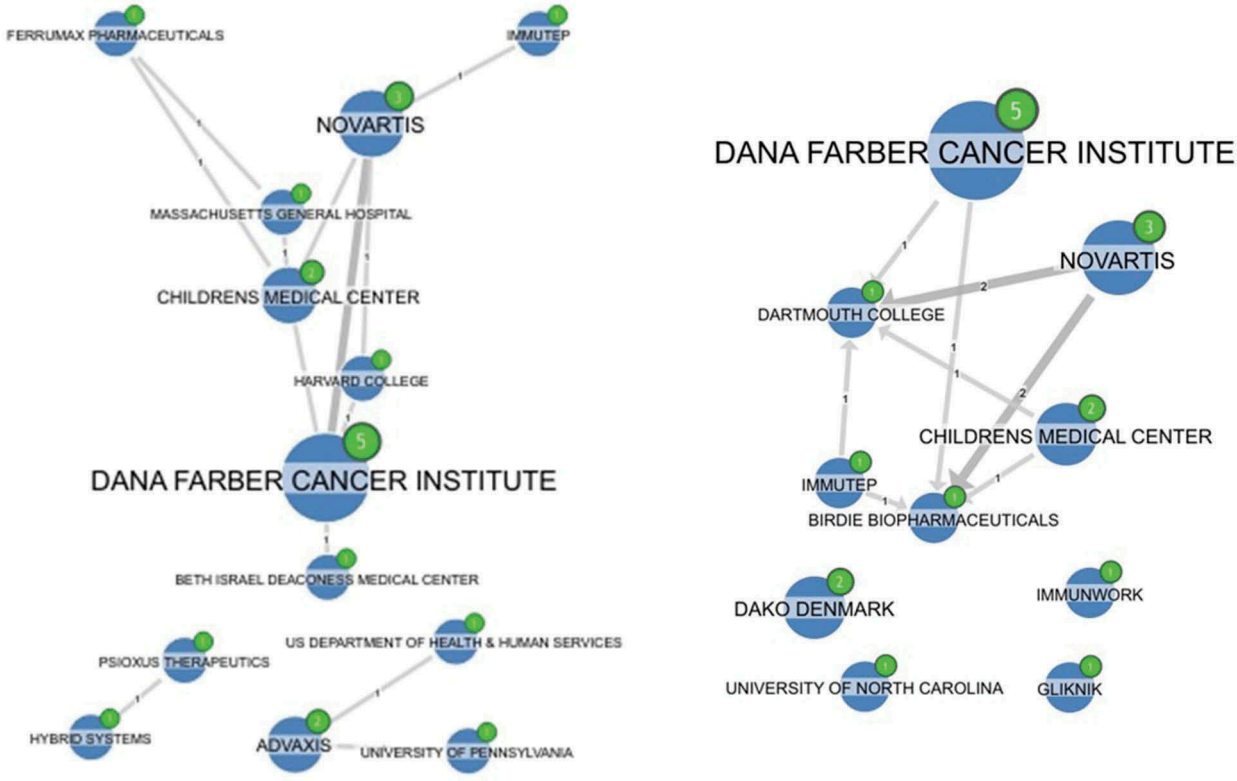


Figure 5. Networks of patents referring to OX40 and CpG-ODN association in carcinoma therapeutics: (a) Co-assignees; (b) Assignees dependency by citations.

tumor cell, or a combination thereof; or (ii binding specifically to human TLR7 and/or TLR8. When TM comprises an antibody, AM does not comprise a CpG oligonucleotide or a therapeutic agent.

Block and Olsen [91] in the patent with applicants Olsen Henrik and Gliknik referred to biologically active proteins, termed stradobodies, that comprise a Fab domain; one or more Fc domains. They can have one or more multimerization domains, wherein one or more multimerization domains are capable of stradobody multimerizing. The stratobodies can also have two multimerization domains located at the caxboxy end of the Fc region and display enhanced cell killing compared to a stradobody containing one multimerization domain. The stradobodies should have an amino acid sequence at least 80% homologous to TEQ ID NO 37, or 66, or 91, or 33, or 70, or 76, or 78, or 35.

Petit et al. [88], with patent applicants Advaxis and USA NHS, referred to combinations of recombinant attenuated Listeria strain–based vaccine with blockade of PD-l/PD-L interaction, comprising a nucleic acid molecule with a first open reading frame encoding a fusion polypeptide that have a truncated Listeriolysin O protein, a truncated ActA protein, or a PEST amino acid sequence fused to a heterologous antigen or their fragment. Its three embodiments contain: an immune checkpoint inhibitor; a T-cell stimulator, or an immune checkpoint inhibitor, a T-cell stimulator.

Chang et al. [81], in the patent with applicants Academia Sinica and Immunwork, referred to a linker unit comprising, a center core, a plurality of linking arms, and, optionally, a coupling arm, as well as four multi-functional molecular constructs, e.g. those having targeting and effector elements for delivering therapeutic drug to targeted sites.

Dranoff et al. [73] invented combination therapies comprising antibody molecules to lag-3 that were appropriated since 2016 by Immutep and Novartis. They enhance tumor antigen presentation for use in treating cancer, wherein the anti-LAG-3 antibody molecule comprises: a heavy chain variable region (VH) comprising a VHCDR1; amino acid sequence of SEQ ID NO: 68 or SEQ ID NO: 108; and a light chain variable domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 36; a heavy chain variable domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 72 or SEQ ID NO: 8; and a light chain variable domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 40; (o) a heavy chain variable domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 72 or SEQ ID NO: 8; and a light chain variable domain comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 60.

Stewart et al. [87], with patent applicant Medimmune, invented an isolated single-chain polypeptide subunit comprising: an IgG Fc domain; a functional multimerization domain; and a receptor-binding domain of a Glucocorticoid-Induced TNF Receptor Ligand (GITRL), wherein the polypeptide subunit can self-assemble into a trimeric or a hexameric protein.

Guo [76] in the patent with applicant Hangzhou Pooling Biotech, referred to a chimeric antigen receptor using GD2 as a target and its medicine composition.

3.6.2. Technologies of CpG-ODN and OX40 association: comprehending compositions and methodologies

Seymour and Fisher [91], with Psioxus Therapeutics Ltd. as patent applicant, disclosed techniques for stimulating the

immune system using an adjuvant-polymer construct comprising a polymer backbone which is covalently linked to three or more adjuvants, wherein the three or more adjuvants are the same or different and are each present in a pendant side chain, the adjuvants being connected to the polymer backbone either directly or via a spacer group.

Mukherjee [69], with University of North Carolina at Charlotte as patent applicant, referred to an isolated antibody, or a fragment or derivative thereof, comprising the complementarity determining regions (CDRs) of monoclonal antibody TAB-004, and methods for targeting an active agent to a circulating cancer stem cell in a subject, or for suppressing tumor growth in a subject, or for purifying a cancer stem cell.

Petit et al. [75], in the patent with University of Pennsylvania as an applicant, disclosed combination therapies with recombinant listeria strains. The immunogenic composition comprises a recombinant Listeria strain with a nucleic acid molecule having a first open reading frame encoding a fusion polypeptide, wherein the fusion polypeptide comprises a truncated LLO, a truncated ActA, or a PEST-sequence peptide fused to a heterologous antigen or fragment thereof, and additional active agent. The method uses the composition to elicit an enhanced anti-tumor T cell response.

Szalay and Minev [67], in the patent assigned to Calidi Biotherapeutics and Stemimmune, disclosed a method and compositions related to combination therapy for treating a solid tumor or hematologic malignancy in a subject, comprising two or more of the following: (a) sensitizing a tumor by administering to the subject a treatment that will (a1) induce apoptosis in cells within the tumor, (a2) modify the tumor environment, (a3) stimulate tumor-infiltrating immune cells, or (a4) a combination of two or more thereof; (b) injecting into the subject (b1) a modified stem cell, wherein the modified stem cell comprises a cytotoxic payload; (b2) a wild-type or genetically modified virus; (b3) a wild-type or genetically modified bacteria; or (b4) a combination of two or more thereof; and (c) administering a treatment to the subject that will activate the T-cell response within the subject.

Van Roosmalen et al. [86], with patent applicant Philips, referred to a binding agent capable of specifically binding to a polypeptide epitope of HNL, wherein the polypeptide epitope comprises amino acids 141 to 156 of HNL as defined in SEQ ID NO: 1, or wherein the polypeptide epitope is a conformational epitope comprised by the peptide in SEQ ID No: 26. It aims to monitor septic patients undergoing antibiotherapy, e.g. help to determine the efficacy of treatment and time of cessation of antibiotics through repeated testing of sample of patients at different timepoints.

Avigan et al. [66], with patent applicants Beth Israel Deaconess Medical Center and Dana–Farber Cancer Institute, disclosed a method of treating a tumor in a patient comprising administering a composition comprising a MUCl inhibitor in an amount sufficient to decrease tumor PD-L1 expression.

Dranoff et al. [72], with patent applicants Dana–Farber Cancer Institute, Novartis, and The Children's Medical Center, disclosed four compositions comprising an anti-TIM-3 antibody molecule and an agent that enhances tumor antigen presentation for use in treating cancer, as well as their methods of usage in combination therapies for cancer.

Dranoff et al. [74], with patent applicants Dana–Farber Cancer Institute, Harvard College, Novartis, and President and Fellows of Harvard College, referred to compositions comprising an anti-PD- 1 antibody molecule and an agent that enhances tumor antigen presentation with anti-PD- 1 antibody molecule. They also invented their usage methods for reducing an activity of a hyperproliferative (e.g. a cancer) cell, and for treating a hyperproliferative condition or disorder.

Getts et al. [80], with Genisphere as patent applicant, disclosed new compositions of matter and production methods for the use of chemically synthesized DNA as the raw materials for the production of nucleic acid carriers, with several layers (from a single layer comprising five monomers to a three-layer nucleic acid carrier comprising 53 monomers). They also invented compositions containing the nucleic acid carriers and respective methods of treating a mammal having cancer.

Lin et al. [78], in the patent 'Method of reducing tolerization of T cells to tumor antigens' with applicants Ferrumax Pharmaceuticals, Massachusetts General Hospital, and The Children's Medical Center, disclosed two methods based on administering a therapeutically effective amount of a soluble, chimeric, fusion, or pegylated RGMb protein: the method of reducing tolerization of T cells to one or more tumor antigens in a subject in need thereof; and the method of treating a cancer in a subject in need thereof.

Bae et al. [63], in the patent with applicants Dana–Faber, disclosed immunogenic peptides and their combinations that are specific to B-cell maturation antigen (BCMA) and transmembrane activator and CAML interactor (TACI) with the advantage of the peptide with heterologous flanking amino acid sequence generally do not (and are selected such that do not) adversely affect the generation in the cell of an immunogenic peptide of SEQ ID NO: 1-17. They presented a composition comprising an isolated dendritic cell with a peptide sequence on its surface, and a composition with a nanoparticle, and a peptide comprising an amino acid sequence that is at least 60% 297 identical to any one of SEQ ID NOs: 1-17. 298 299. They also invented their methods of use for generating and/or proliferating BCMA-specific cytotoxic T cells, generating TACI-specific cytotoxic T cells, for killing a targeted T cell.

Flechtner et al. [93], with Genocea Biosciences as patent applicant, disclosed treatment methods and compositions for identifying tumor antigens of human lymphocytes and for identifying subjects for cancer therapy. Their immunogenic compositions comprise one or more heparanase polypeptides or immunogenic fragments thereof, a heparanase isoform 2 polypeptide or immunogenic fragment, and a SMAD4 polypeptide or immunogenic fragment thereof. The methods are for obtaining or generating a subject response profile, for obtaining or generating a target response profile, for identifying a subject as a candidate for cancer therapy, for selecting and identifying tumor antigens or potential tumor antigens, for inducing an immune response in a subject, and for manufacturing an immunogenic composition.

Sun et al. [70], with Tesaro as patent applicant, provided three combination therapies for treating cancer and for enhancing or inducing an immune response, as well as a pharmaceutical composition comprising: (a) a first agent that inhibits poly (ADP-ribose) polymerase (PARP); and (b)

a second agent comprising a regulatory T cell (Treg) inhibitory agent, a macrophage inhibitory agent, an antigen-specific immune response enhancer agent, or their combinations.

Thanos et al. [64], with patent applicant Actym Therapeutics, referred to several engineered immunostimulatory bacterial strains, comprising a sequence of nucleotides encoding RNA, and usage methods of treating a tumor or metastasis or a hematologic malignancy, of increasing colonization of an immunostimulatory bacterium in a subject and of producing an immunostimulatory bacterium. They referred to the use of an shRNA or micro RNA that inhibits, disrupts, or silences expression of TREXl or activity of the encoded product of TREXl in a subject for increasing colonization of an immunostimulatory bacterium that comprises nucleic acid encoding the shRNA.

3.6.3. Technologies of CpG-ODN and OX40 association: comprehending only methods

Lu et al. [65], in the patent 'Novel method for producing antibodies' with Tsinghua University as applicant, disclosed four methods for producing antibodies or antigen-binding fragments using at least one of CD40L, ICOSL, ICOS, or TLR agonists that significantly increase the antibody production by PBMCs using the in vitro immunization, as compared with that of other cytokines or stimulants, such as CD40L alone.

3.6.4. Technologies of CpG-ODN and OX40 association: comprehending transgenic mice

Willert and Carson [61], in the patent 'Fzd7 specific antibodies and vaccines to treat cancer and control stem cell function' from University of California, disclosed a FZD7 antibody or antibody fragment (polyclonal or monoclonal human or humanized or chimeric anti-human or anti-human or monospecific, bispecific or multispecific anti-human) that specifically binds to human FZD7, but which does not appreciably bind to other human FZD polypeptides, optionally comprising SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, or their variants. They also disclosed a transgenic mouse, a cell, or tissue isolated therefrom expressing a humanized Fzd7 gene comprising SEQ ID NO: 2 with a P188L mutation or SEQ ID NO: 44 with a P188L mutation. They invented a peptide that comprises or consists of SEQ ID NO: 35 122 that the fragment comprises the leucine corresponding to the leucine at position 188 of human FZD7, and wherein the peptide specifically binds to FZD7-Fabl791 or FZD7-Fabl291 or an antibody containing the identical CDRs as FZD7-Fab-1791 or FZD7-Fab-1291. They also invented methods for blocking, inhibiting, or neutralizing FZD7 signaling and/or treating or preventing a condition associated with aberrant FZD7 expression in a subject, for treating or preventing a condition associated with aberrant FZD7 expression in a subject, for blocking, inhibiting, or neutralizing FZD7-mediated cell migration in a subject, and for generating a specific cell population from human pluripotent stem cells.

Jost et al. [60], from University of California, invented the patented technology of FZD7-specific antibodies and vaccines to treat cancer and control stem cell function which preferably will not substantially interact with (bind to) other FZD family members, as well as methods of making said anti-FZD7 antibodies and binding fragments thereof. They may comprise the sequences of the VH, VL and/or CDR polypeptides described herein, as well as chimeric antigen receptor T cells and NK cells based on the anti-FZD7 antibodies and binding fragments thereof which may be used for tissue engineering. A transgenic mouse, expressing the epitope of the anti-FZD7 antibodies and binding its fragments, was also disclosed as well as several methods for the diagnosis, assessment, prevention, and/or treatment of diseases and disorders associated with aberrant FZD7 expression.

3.6.5. Technologies of CpG-ODN and OX40 association: comprehending kits

Biel et al. [79] disclosed in the patent 'Compositions, combinations and related methods for photoimmunotherapy', with Aspyrian Therapeutics and Rakuten Aspyrian as applicants, new conjugates that are immune-modulating agents, comprising a phthalocyanine dye linked to an antibody or antigen-binding fragment or a targeting molecule linked to at least a first and second fluorescent dye, wherein the first fluorescent dye is a phthalocyanine dye capable of exhibiting phototoxicity. They disclosed a composition for single dosage administration in an amount that is between or between about 100 mg and 2000 mg, and the kit with a plurality of sealable containers, each individually, for single administration doses of the composition. They also referred to several methods of combination therapies for use in combination with photoimmunotherapy, such as photoimmunotherapy induced by activation of a phthalocyanine dye conjugated to a targeting molecule that targets a tumor cell, for example, an IR700-antibody conjugate thus treating a disease or condition or a lesion or a tumor, and of treating a superficial or interstitial tumor with photoimmunotherapy.

Chen et al. [59], in the patent 'Tumor vaccination systems, devices, and methods', with applicants Keltner, L.; Naimushin, A. N., disclosed methods of use, method for eliciting an antitumor immune response in a biological subject, dose forms, catheter, and device of personalized vaccines using light-activated drug therapy. The vaccine dose form includes an autologous tumor sample from at least one light-activated drug.

Goldberg and Park [71], in the patent assigned to Dana–Farber Cancer Institute, provided drug delivery compositions and devices comprising a biomaterial (e.g. a hydrogel) and an activator of innate immune response (e.g. a STING agonist), and other components like a cytokine, activator of adaptive immune response. The composition presents several options of components for each group. They also provided several types of kits comprising hydrogel and/or activator of innate immune response and/or cytokine.

Salem et al. [62] from University of Iowa invented cytotoxic particles with average diameter of 0.5–10 μm and comprising (a) a biodegradable polymer; (b) a cytotoxic agent; and (c) a T-cell stimulatory agent. They also invented the kit comprising these particles, an immune checkpoint inhibitor and, optionally a T-cell stimulatory agent, as well as the method to use them for treating a tumor in situ.

3.6.6. Technologies of CpG-ODN and OX40 association: comprehending particles

Nan et al. [84] disclosed nanoparticles encapsulated compositions comprising a PCSK9 siRNA which is capable of inhibiting

the PCSK9 gene by RNA interference, wherein the PCSK9 siRNA comprises two RNA strands that are complementary to each other. They also disclosed methods for inhibiting a target gene in a cell and for treating a subject diagnosed as having a neoplasia with a personalized neoplasia vaccine.

Moon et al. [82] from University of Michigan, in the patent 'Compositions and methods for delivery of biomacromolecule agents', invented new and more stable targets (e.g. in vitro or in vivo) of biomacromolecules (e.g. peptides, nucleic acids, glycolipids), providing synthetic high-density lipoprotein (sHDL) nanoparticles for stable and targeted delivery of biomacromolecules, including peptides, nucleic acids, and glycolipids. The patent refers to compositions of biomacromolecule agents and their delivery methods for treating a subject diagnosed as having a neoplasia with a personalized neoplasia vaccine. The compositions comprehend nanoparticles, wherein one or more antigens are complexed with the nanoparticles, wherein an adjuvant is complexed or admixed with the nanoparticles, wherein the nanoparticle is selected from the group consisting of a wide range of possibilities. Such mutations result in a protein with an altered amino acid sequence that is unique to the patient's neoplasia/tumor (e.g. a neo-antigen); thus, the method has the advantage that it does not require the determination of large amounts of extraneous sequence data and the innate immune system is the first line of defense against infections, and most potential pathogens are rapidly neutralized by this system before they can cause, for example, a noticeable infection.

Moon et al. [83] from University of Michigan, in another patent denominated 'Compositions and methods for delivery of biomacromolecule agents', invented compositions comprising nanoparticles or microparticles that are associated by several means like complexation, conjugation, encapsulation, absorption, adsorption, or admixtion, with one or more neoantigenic peptides or other adjuvants. They also invented the respective usage methods for inducing a natural killer T cell-mediated immune response in a cell to antigens, for inhibiting a target gene in a cell, for reducing serum LDL-C levels in patients, for treating coronary heart disease in a patient and for treating a subject diagnosed as having a neoplasia with a personalized neoplasia vaccine. The invention presents a list of therapeutic peptides and their respective conditions, disorders, and/or diseases targeted by them. Compared with endogenous apolipoproteins, apolipoprotein-mimetic, peptides have several major advantages since amino acids are cheap and easy to obtain, and large-scale chemical synthesis of the peptide can be easily achieved. In addition, the complexity of plasma itself also presents great challenges for the separation and purification.

Moon et al. [85], from University of Michigan, disclosed, in the patent 'Compositions and methods for delivery of polymer/biomacromolecule conjugates', a wide range of compositions comprising a polymer associated with a biomacromolecule agent, their methods for delivery of these polymer/biomacromolecule conjugates, as well as an updated list of the prior list of therapeutic peptides and their respective conditions, disorders, and/or diseases targeted by them.

Krieg [77], with Checkmate Pharmaceuticals as applicants, filed the patent 'Fc receptor-mediated drug delivery' that provided two methods and compositions of modulating an immune response, comprising administering a first particle wherein the surface comprises an antigen, and the interior optionally comprises a first immune-modulating agent, to immunize the subject against the antigen; followed by systemically administering to the subject a second particle, wherein the surface of the second particle comprises the antigen, and the interior of the second particle comprises a second immune-modulating agent, to modulate an immune response of the subject. They also provide two methods and compositions using only a first particle.

3.7. Clinical tests of CpG-ODN and OX40 association

The clinical tests are still in their beginning, as expected, due to the technology being quite recent. Only two clinical tests were found in the USA. Both use TL9 agonist SD-101, a oligonucleotide with immunostimulatory activity that, in association with an allergen or antigen, activates memory T helper cells (Th1), to that specific target, having local effect and not causing generalized activation of the immune system or long-lasting effect [102].

The Phase 1 'TLR9 Agonist SD-101, Anti-OX40 Antibody BMS 986178, and Radiation Therapy in Treating Patients with Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas' was submitted on 19 January 2018 and is being performed within a collaboration between Stanford University and the National Cancer Institute [103]. It has as primary objectives to determine: (1) the safety and tolerability of TLR9 agonist SD-101 (SD-101) in combination with anti-OX40 antibody BMS 986178 (BMS-986178) and local low-dose radiation in patients with low-grade B-cell lymphoma; (2) the recommended phase 2 dose (RP2D) of BMS-986178 in combination with intratumoral SD-101 and radiation in patients with low-grade B-cell lymphoma.

The Phase 1 'SD-101 and BMS-986178 in Treating Patients with Advanced or Metastatic Solid Malignancies' was submitted on 4 February 2019, and is being performed within a collaboration between Stanford University and Bristol-Myers Squibb [104]. It has as primary objective to determine the safety and tolerability of intratumoral TLR9 agonist SD-101 in combination with intratumoral and intravenous anti-OX40 antibody BMS 986178 (BMS-986178) in patients with advanced solid tumors. It will evaluate: (1) the efficacy of treatment with intratumoral SD 101 in combination with intratumoral and intravenous BMS 986178; (2) changes in pharmacodynamic endpoints in serial tumor biopsies from intratumor treated and untreated sites of disease.

4. Summary and conclusions

The comprehensive technology assessment of cancer vaccine using both CpG-ODN and OX40, using its patent applications as well as the assessment of owners (applicants/assignees) of their independent technologies was presented.

It was possible to observe that in the last years, CpG-ODN technologies are growing linearly while OX40 technologies are growing exponentially, especially after the beginning of the appropriation of their technologies' association.

Similarly, CpG-ODN and OX40 association technology is quite recent, but patent applications are growing exponentially, showing an emergent technology pattern. Most of the technology is composed of alive patents (98%) of high enforcement potential.

The potential markets cover over 19 countries in all continents pointing to a high concentration of owners in the North American continent as proprietary technologies for OX40 are concentrated in the USA (86%).

For production and commercialization, it will be essential to have the countries rights for all three technologies: CpG-ODN, OX40 and their association. Thus, it may become a field where patenting is more about commercialization and where patent trolls are likely appear.

The applicants are quite concentrated being more relevant Dako Denmark A/S, University of California, Novartis, University of Michigan, The Children's Medical Center Hospital, and Dana–Farber Cancer Institute which leads the biggest co-applicants' group.

There is an important collaboration cluster, with strategies for joint technological development, comprising Dana Faber, Children's Medical Center, Harvard College, Massachusetts Central Hospital, Novartis, Ferrumax Pharmaceuticals, and Immutep. There are also two smaller clusters with joint technological development strategies: two companies (Psioxus Therapeutics and Hybrid Systems) and a group that brings together academy-company-government (University of Pensylvania, US Department of Health and Human Services, and Advaxis). Clinical trials show two partnerships of Stanford University, one with the National Cancer Institute and other with Bristol-Myers Squibb.

Technology clusters identified as relevant keywords: lymphold organ, vaccination sensitizer, tissue, checkpoint stimulator molecule, Ico hematologic malignancy, cytotoxic T cell, VHCDR, A2aR antagonist, tumor antigen, immune-modulating agent, delivery, immunotherapy, target, bispecific scFv, targeting moiety, template endohedral metallofullerene, multimerization domain, and biomacromolecule agent delivery.

Most of the patents referred to cancer in general pointing to a technological field where the cancer type has small relevance, pointing to a technology that may be widely used.

Initially, most patents referred to either chemicals and their compositions or to usage methodologies and, sometimes, to their associations. Nowadays, it is quite usual that the same patent refers to chemical compositions, delivery methods (including nano and micro), treatment methods, kits, systems, and devices.

Recent patents as well as materials development point to specific nano delivery and light activation, which are promising future trends for cancer therapeutics.

5. Expert opinion

Traditional methods post cancer diagnosis are being replaced by immunological association therapies, speeding up active cancer immunotherapy. Biotechnologies will leverage strategic ties to academic research in molecular biology and immunology, and a high percentual is resulting in successful technologies that are being patented. These immunologically driven platforms are nowadays the best chance of producing breakthrough results for waiting cancer patients, especially the potential in treating and fighting recurrence for patients already diagnosed with the disease. The technical, time length, and cost barriers for the production of personalized vaccines should fall in the next decade.

Soon, cancer vaccines will provide personalized and sustainable therapeutics that is efficacious over time, with minimal side effects and relative ease of administration.

The technology of CpG-ODN and of OX40 association for cancer therapeutics, that are already growing exponentially, will accelerate even more their growth.

Earlier patent's claims had little descriptive sufficiency, and over time they became deeper and more detailed, so that they would not hurt a prior art. Nowadays they tend to cover as many embodiments of invention as possible, covering several aspects like chemical compositions, delivery methods, treatment methods, kits, systems, and devices. In the future they should become very specific, exploring aspects not covered by this technology, whose main differential is the successful association of two other existing technologies that are already well known and used.

It is expected that genetic and controlled and/or specific nano delivery are improved. Furthermore, these new developments will likely address the problem of long-term treatments, reducing the cancer mortality and reducing the patient numbers worldwide.

It is also expected that the development of cancer vaccines will expand the scope of cancer-specific immunotherapy, especially if associated with alternative systems for expression and delivery systems with future potential.

The number of clinical trials should increase in the next decade and validate the best doses and methods, thus potentializing widely disseminated use of cancer vaccine, as the laboratory and hospital procedures are routine and are available worldwide.

It is still necessary to determine which combinations are most effective and the optimal dose scheduling optimizing the combination of multiple immunogenic antigens, vaccine vectors, and quelling of tumor-mediated immunosuppression.

The regulatory agencies will have a relevant role to allow the entrance of products in the market that have efficacy as well as convenience and cost/benefits demonstrated.

Although CpG-ODN and OX40 association is mainly a USA proprietary technology, patents are already filed in potential markets of over 19 countries in all continents. This number will continue to grow.

The use of CpG-ODN and of OX40 association for cancer therapeutics will require licensing from three technologies: CpG-ODN´s patents, OX40´s patents and CpG-ODN and OX40 association´s patents. This may lead to international partnerships that will allow to widespread the cancer vaccine like cross-licensing as a toll to widen patent portfolio. It could also lead to patents aiming to create defensive walls as well as patent trolls. Countries and international agency policies must dissuade the applicants to produce patents only to

increase the intangible assets of companies and focus on expanding the use of cancer vaccines so that as many patients as possible have access to this therapeutic treatment to fight cancer and its recurrence.

Author contributions

HM Quintella and CM Quintella conceived and designed the article, being responsible for its writing. M Rohweder, CM Quintella, HM Quintella, GM Quintella participated in the analysis and interpretation of the data, in the critical review of the intellectual content and in the final approval of the version to be published. All authors agree to be responsible for all aspects of the work.

Funding

This paper was not funded.

Declaration of interest

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

Reviewer disclosures

Peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

ORCID

Cristina M Quintella http://orcid.org/0000-0002-3827-7625
Heitor M Quintella http://orcid.org/0000-0002-7363-8617
Mayla Rohweder http://orcid.org/0000-0003-3700-7305
Guilherme M Quintella http://orcid.org/0000-0003-0813-5906

References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (•) or of considerable interest (••) to readers.

1. Cancer Fact Sheets. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2018 [cited 2018 Mar 3]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=29&type=0&sex=0
2. Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. J Clin Invest. 2015;125(9):3335–3337.
3. Wang M, Yin B, Wang HY, et al. Current advances in T-cell-based cancer immunotherapy. Immunotherapy. 2014;6(12):1265–1278.
4. Goldberg JL, Sondel PM. Enhancing cancer immunotherapy via activation of innate immunity. Semin Oncol. 2015;42(4):562–572.
5. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell. 2006;124(4):783–801.
6. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. Clin Microbiol Rev. 2009;22(2):240–273.
7. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature. 2007;449(7164):819–826.
8. Razin A, Friedman J. DNA methylation and its possible biological roles. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol. 1981;25:33–52.
9. Cardon LR, Burge C, Clayton DA, et al. Pervasive CpG suppression in animal mitochondrial genomes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(9):3799–3803.
10. Sparwasser T, Miethke T, Lipford G, et al. Macrophages sense pathogens via DNA motifs: induction of tumor necrosis factor-alpha-mediated shock. Eur J Immunol. 1997;27(7):1671–1679.
11. Wagner H. Bacterial CpG DNA activates immune cells to signal infectious danger. Adv Immunol. 1999;73:329–368.
12. Krieg AM, YI AK, MATSON S, et al. CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation. Nature. 1995;374(6522):546–549.
13. Verthelyi D, Ishii K, Gursel M, et al. Human peripheral blood cells differentially recognize and respond to two distinct CPG motifs. J Immunol. 2001;166(4):2372–2377.
14. Samulowitz U, Weber M, Weeratna R, et al. A novel class of immune-stimulatory CpG oligodeoxynucleotides unifies high potency in type I interferon induction with preferred structural properties. Oligonucleotides. 2010;20(2):93–101.
15. Krug A, Rothenfusser S, Hornung V, et al. Identification of CpG oligonucleotide sequences with high induction of IFN-alpha/beta in plasmacytoid dendritic cells. Eur J Immunol. 2001;31(7):2154–2163.
16. Gungor B, Yagci FC, Gursel I, et al. Forging a potent vaccine adjuvant: CpG ODN/cationic peptide nanorings. Oncoimmunology. 2014;3(7):e950166 eCollection.
17. Gungor B, Yagci FC, Tincer G, et al. CpG ODN nanorings induce IFNα from plasmacytoid dendritic cells and demonstrate potent vaccine adjuvant activity. Sci Transl Med. 2014;6(235):235ra61.
18. Scheiermann J, Klinman DM. Clinical evaluation of CpG oligonucleotides as adjuvants for vaccines targeting infectious diseases and cancer. Vaccine. 2014;32(48):6377–6389.
19. Bode C, Zhao G, Steinhagen F, et al. CpG DNA as a vaccine adjuvant. Expert Rev Vaccines. 2011;10(4):499–511.
20. Linch SN, Mcnamara MJ, Redmond WL. OX40 Agonists and Combination Immunotherapy: putting the Pedal to the Metal. Front Oncol. 2015;5:34. eCollection.
21. Croft M. Review Control of immunity by the TNFR-related molecule OX40 (CD134). Annu Rev Immunol. 2010;28:57–78.
22. Redmond WL, Gough MJ, Weinberg AD. Ligation of the OX40 co-stimulatory receptor reverses self-Ag and tumor-induced CD8 T-cell anergy in vivo. Eur J Immunol. 2009;39(8):2184–2194.
23. Redmond WL, Ruby CE, Weinberg AD. Review The role of OX40-mediated co-stimulation in T-cell activation and survival. Crit Rev Immunol. 2009;29(3):187–201.
24. Lane P. Review Role of OX40 signals in coordinating CD4 T cell selection, migration, and cytokine differentiation in T helper (Th)1 and Th2 cells. J Exp Med. 2000;191(2):201–206.
25. Bansal-Pakala P, Halteman B, Cheng M, et al. Costimulation of CD8 T cell responses by OX40. J Immunol. 2004;172(8):4821–4825.
26. Ladányi A, Somlai B, Gilde K, et al. T-cell activation marker expression on tumor-infiltrating lymphocytes as prognostic factor in cutaneous malignant melanoma. Clin Cancer Res. 2004;10(2):521–530.
27. Petty JK, He K, Corless CL, et al. Survival in human colorectal cancer correlates with expression of the T-cell costimulatory molecule OX-40 (CD134). Am J Surg. 2002;183(5):512–518.
28. Cannons JL, Lau P, Ghumman B, et al. 4-1BB ligand induces cell division, sustains survival, and enhances effector function of CD4 and CD8 T cells with similar efficacy. J Immunol. 2001;167(3):1313–1324.
29. Redmond WL, Gough MJ, Charbonneau B, et al. Defects in the acquisition of CD8 T cell effector function after priming with tumor or soluble antigen can be overcome by the addition of an OX40 agonist. J Immunol. 2007;179(11):7244–7253.
30. Rogers PR, Song J, Gramaglia I, et al. OX40 promotes Bcl-xL and Bcl-2 expression and is essential for long-term survival of CD4 T cells. Immunity. 2001;15(3):445–455.
31. Gough MJ, Ruby CE, Redmond WL, et al. OX40 agonist therapy enhances CD8 infiltration and decreases immune suppression in the tumor. Cancer Res. 2008;68(13):5206–5215.
32. Gough MJ, Crittenden MR, Sarff M, et al. Adjuvant therapy with agonistic antibodies to CD134 (OX40) increases local control after surgical or radiation therapy of cancer in mice. J Immunother. 2010;33(8):798–809.
33. Perez-Santos M, Anaya-Ruiz M, Herrera-Camacho I, et al. Cancer combinatorial immunotherapy using anti-OX40 agonist and anti-PD-L1 antagonist: a patent evaluation of US2018256711A1. Expert Opin Ther Pat. 2019;29(7):481–485.

34. Perez-Santos M, Anaya-Ruiz M, Cebada J, et al. Treatment of cancer with a combination of LAG-3Ig and anti-PD-1/anti-PD-L1 antibodies: a patent evaluation of US2018271940 A1. Expert Opin Ther Pat. 2019;29(5):311–314.
35. Perez-Santos M, Anaya-Ruiz M, Herrera-Camacho I, et al. Bispecific anti-OX40/CTLA-4 antibodies for advanced solid tumors: a patent evaluation of WO2018202649. Expert Opin Ther Pat. 2019;29 (12):921–924.
36. Perez-Santos M, Anaya-Ruiz M, Cebada J, et al. LAG-3 antagonists by cancer treatment: a patent review. Expert Opin Ther Pat. 2019;29(8):643–651.
37. Piconese S, Valzasina B, Colombo MP. OX40 triggering blocks suppression by regulatory T cells and facilitates tumor rejection. J Exp Med. 2008;205(4):825–839.
38. Valzasina B, Guiducci C, Dislich H, et al. Triggering of OX40 (CD134) on CD4(+)CD25+ T cells blocks their inhibitory activity: a novel regulatory role for OX40 and its comparison with GITR. Blood. 2005;105(7):2845–2851.
39. Ruby CE, Yates MA, Hirschhorn-Cymerman D, et al. Cutting Edge: OX40 agonists can drive regulatory T cell expansion if the cytokine milieu is right. J Immunol. 2009;183(8):4853–4857.
40. Voo KS, Foglietta M, Percivalle E, et al. Selective targeting of Toll-like receptors and OX40 inhibit regulatory T-cell function in follicular lymphoma. Int J Cancer. 2014;135(12):2834–2846.
41. Murata K, Nose M, Ndhlovu LC, et al. Constitutive OX40/OX40 ligand interaction induces autoimmune-like diseases. J Immunol. 2002;169(8):4628–4636.
42. Sugamura K, Ishii N, Weinberg AD. Review Therapeutic targeting of the effector T-cell co-stimulatory molecule OX40. Nat Rev Immunol. 2004;4(6):420–431.
43. Sagiv-Barfi I, Czerwinski DK, Levy R. Timing and sequence of CpG and anti-OX40 is critical for in situ vaccination. Cancer Immunol Res. 2019;7(2):B128.
44. Sagiv-Barfi I, Czerwinski DK, Levy R. In situ vaccination with a TLR9 agonist and anti-OX40 antibody leads to tumor regression and induces abscopal responses in murine lymphoma. Blood. 2016;128 (22):1847.
45. Linch SN, Redmond WL. Combined OX40 ligation plus CTLA-4 blockade. OncoImmunology. 2014;3(3):e28245.
46. Smith N, García-Martínez E, Pitter MR, et al. Trial Watch: toll-like receptor agonists in cancer immunotherapy. OncoImmunology. 2018;7(12):e1526250.
47. Timperi E, Pacella I, Schinzari V, et al. Regulatory T cells with multiple suppressive and potentially pro-tumor activities accumulate in human colorectal cancer. Oncoimmunology. 2016;5(7): Article: e1175800.
48. Jia Y, Omri A, Krishnan L, et al. Potential applications of nanoparticles in cancer immunotherapy. Hum Vaccin Immunother. 2017;13 (1):63–74.
49. Chen W. Novel cancer vaccines. Expert Opin Ther Pat. 2001;11 (6):937–950.
50. Emens LA. Cancer vaccines: on the threshold of success. Expert Opin Emerg Drugs. 2008;13(2):295–308.
51. Kanwar JA, Kamalapuram SK, Kanwar RK. Targeting survivin in cancer: patent review. Expert Opin Ther Pat. 2010;20(12):1723–1737.
52. Bowen WS, Svrivastava AK, Batra L, et al. Current challenges for cancer vaccine adjuvant development. Expert Rev Vaccines. 2018;17(3):207–215.
53. Baumgaertner P, Nunes CC, Cachot A, et al. Vaccination of stage III/IV melanoma patients with long NY-ESO-1 peptide and CpG-B elicits robust CD8+ and CD4+ T-cell responses with multiple specificities including a novel DR7-restricted epitope. Oncoimmunology. 2016;5 (10):e1216290.
54. Cabral BP, Fonseca MGD, Mota FB. The recent landscape of cancer research worldwide: a bibliometric and network analysis. Oncotarget. 2018;9:30474–30484.
55. Cabral BP, Derengowski GF, Batista M, et al. What is the future of cancer care? A technology foresight assessment of experts´ expectations. Econ Innovation New Technol. 2018;28(6):635–652.
56. European Patent Office. [cited 2019 Mar 25]. Available from: https://www.epo.org/index.html
57. Patents families. European Patent Office. [cited 2019 Mar 25]. Available from: https://www.epo.org/searching-for-patents/helpful-resources/first-time-here/patent-families.html
58. Noelle R, Ahonen CL, Kedl RM, inventors; 3M, Dartmouth College. Applicants. Immunostimulatory Combinations. PCT patent WO2004060319. 2003.

•• **It is the first patent filed referring to the association of CpG-ODN and OX40 as cancer therapy, being the patent most cited in this group. Outside this group is also the most cited patent with 170 citations. It refers to immunostimulatory combinations that include a TLR agonist and a TNF/R agonist and may also include an antigen. The patent does not specify types of cancer or types of CpG.**

59. Chen JC, Keltner L, Naimushin AN, inventors; Chen, J. C.; Keltner, L.; Naimushin, A. N. Applicants. Tumor vaccination systems, devices, and methods. PCT patent WO201844888. 2017.
60. Jost C, Buechler J, Valkirs G; et al. inventors; University Of California. Applicant. Fzd7 specific antibodies and vaccines to treat cancer and control stem cell function. PCT patent WO2016205566. 2016.
61. Willert K, Carson D, inventors; University Of California. Applicant. Fzd7 specific antibodies and vaccines to treat cancer and control stem cell function. PCT patent WO2016205551. 2016.
62. Salem AK, Makkouk A, Joshi VB; et al. inventors; University Of Iowa Research Foundation. Applicant. Methods for treating tumors in situ including intratumor injection of cytotoxic particles and immune checkpoint blockade therapy. PCT patent WO2016187122. 2016.

• **It is the first patent to refer to kits for cancer therapeutics. The kits contain (a) cytotoxic particles (0.5-10 μιη diameter) comprising a biodegradable polymer, a cytotoxic agent and, optionally, a T-cell stimulatory agent; (b) an immune checkpoint inhibitor; (c) optionally a T-cell stimulatory agent.**

63. Bae J, Munshi NC, Anderson KC, inventors; Dana Farber Cancer Institute. Applicant. Immunogenic peptides specific to BCMA and TACI antigens for treatment of cancer. PCT patent WO201946818. 2018.
64. Thanos C, Glickman L, Skoble J, inventors; Actym Therapeutics. Applicant. Engineered immunostimulatory bacterial strains and uses thereof. PCT patent WO201914398. 2018.
65. Lu B, Yao H, Guo W, inventors; Tsinghua University. Applicant. Novel method for producing antibodies. PCT patent WO2018205917. 2018.
66. Avigan D, Rosenblatt J, Kufe D, inventor; Beth Israel Deaconess Medical Center, Dana Farber Cancer Institute. Applicants. Compositions and methods of treating câncer. PCT patent WO2017087954. 2016.
67. Szalay A, Minev B, inventors; Calidi Biotherapeutics, Stemimmune. Applicants. Combination immunotherapy approach for treatment of cancer. PCT patent WO2016065330. 2015.
68. Li L. inventor; Birdie Biopharmaceuticals, Shanghai Birdie Biotech, Shanghai Bodi Biotechnology, Shanghai Buddy Biotech. Applicants. Compounds for targeted immunotherapy. China patent CN103566377. 2012.

• **It is the second most cited patent in this group that refers to the association of CpG-ODN and OX40 for cancer therapeutics. Outside this group it is the third most cited patent with 73 citations. It refers to compounds with three basic structural formula, their compositions and use for cancer. It specifies several types of cancer.**

69. Mukherjee P, Inventor; Mukherjee, P.; University Of North Carolina At Charlotte. Applicants. Tumor specific antibodies and uses therefor. USA patent US20110123442. 2010.
70. Sun K, Wang J, Wang Z, inventors; Tesaro. Applicant. Combination therapies for treating cancer. PCT patent WO2018213732. 2018.
71. Goldberg MS, Park CG, inventors; Dana Farber Cancer Institute. Applicant. Drug delivery compositions and uses thereof. PCT patent WO201845058. 2017.
72. Dranoff G, Sabatos-Peyton CA, Brannetti B; et al. inventors; Dana Farber Cancer Institute, Novartis, The Children's Medical Center.

Applicants. Combination therapies comprising antibody molecules to tim-3. PCT patent WO2017019897. 2016.
73. Dranoff G, Triebel F, Brignone C; et al. inventors; Immutep, Novartis. Applicants. Combination therapies comprising antibody molecules to lag-3. PCT patent WO2017019894. 2016.
74. Dranoff G, Freeman GJ, Sharpe AH; et al. inventors; Dana Farber Cancer Institute, Harvard College, Novartis, President & Fellows Of Harvard College. Applicants. Combination therapies comprising antibody molecules to pd-1. PCT patent WO2017019896. 2016.
75. Petit R, Wallecha A, Paterson Y; et al. inventors; Advaxis Inc., The Trustees of The University Of Pennsylvania. Applicants. Combination therapies with recombinant listeria strains. PCT patent WO2016100924. 2015.
76. Guo L. Inventor; Hangzhou Pooling Biotech. Applicant. Chimeric antigen receptor using GD2 as target and medicine composition. China patent CN109096405. 2018.
77. Krieg AM inventor; Checkmate Pharmaceuticals. Applicant. Fc receptor-mediated drug delivery. PCT patent WO2017173334. 2017.
78. Lin HY, Woolf CJ, Menhall T; et al. inventors; Ferrumax Pharmaceuticals, Massachusetts General Hospital, The Children's Medical Center. Applicants. Method of reducing tolerization of T cells to tumor antigens. PCT patent WO2017139405. 2017.
79. Biel M, Makings LR, Heim R; et al. inventors; Aspyrian Therapeutics, Rakuten Aspyrian. Applicants. Compositions, combinations and related methods for photoimmunotherapy. PCT patent WO2017031367. 2016.
80. Getts RC, Kadushin JM, Getts L inventors; Genisphere. Applicant. Nucleic acid carriers and therapeutic methods of use. PCT patent WO2017143171. 2017.
81. Chang TW, Chu H-M, Chen J-H; et al. inventors; Academia Sinica, Immunwork. Applicants. Molecular constructs with targeting and effector elements. PCT patent WO2016112870. 2016.
82. Moon JJ, Kuai R, Schwendeman AA; et al. inventors; University of Michigan. Applicant. Compositions and methods for delivery of biomacromolecule agents. US Patent US20180078625. 2016.
•• **It is the first patent to specify a type of CpG-ODN (CpG7909) in its claims. It is also the first patent to refer to nanoparticles complexed with biomacromolecule agents (to treat, prevent, or improve cancer) and synthesize them. Only two types of cancer are reported: hormone-sensitive prostate and breast cancer.**
83. Moon JJ, Schwendeman AA, Kuai R; et al. inventors; University Of Michigan. Applicant. Compositions and methods for delivery of biomacromolecule agentes. PCT patent WO2017223085. 2017.
84. Nam J, Moon JJ, Kuai R; et al. inventors; University Of Michigan. Applicant. Compositions and methods for delivery of biomacromolecule agents. PCT patent WO2016154544. 2016.
85. Moon JJ, Fan Y, NAM J. inventors; University of Michigan. Applicant. Compositions and methods for delivery of polymer/biomacromolecule conjugates. PCT patent WO2018156617. 2018.
86. Van Roosmalen MH, Semjonow V, Nieuwenhuis JH; et al. inventors; PHILIPS. Applicant. Diagnostic method employing hnl. PCT patent WO2016079219. 2015.
87. Stewart RA, Tigue NJ, Young LL; et al. inventors; Medimmune. Applicant. Gitrl fusion proteins and uses thereof. PCT patent WO2017/025610. 2016.
88. Petit R, Wallecha A, Khleif S; et al. inventors; Us Dep. Health and Human Services (Nhs), Advaxis Inc. Applicants. Listeria-based immunogenic compositions for eliciting anti-tumor responses. PCT patent WO2016011362. 2015.
89. Brix L, Schoeller J, Pedersen H. inventors; Dako Denmark. Applicant. Mhc multimers in cancer vaccines and immune monitoring. PCT patent WO2010037395. 2009.
• **It is the first patent to specify cancer types. It discloses monomer, multimer, peptides, and methods of cancer diagnosis, treatment, or vaccination. Outside this group is the second most cited patent with 119 citations.**
90. Schoeller J, Pedersen H, Brix L inventors; Dako Denmark. Applicant. Molecular vaccines for infectious disease. PCT patent WO2010037402. 2009.
91. Block D, Olsen H inventors Olsen Henrik, Gliknik. Applicants. Molecules with antigen binding and polyvalent fc gamma receptor binding activity. PCT patent WO2014031646. 2013.
92. Seymour LCW, Fisher K Psioxus Therapeutics Ltd. Applicants. Multi-valent adjuvant display. Great Britain patent GB0907989. 2009.
93. Flechtner JB, Lossky EM, Carroll PM; et al. inventors; Genocea Biosciences. Applicant. Treatment methods. PCT patent WO2018175505. 2018.
94. Dako Denmark A/S. Bloomberg. [cited 2019 Apr 23]. Available from: https://www.bloomberg.com/research/stocks/private/snapshot.asp?privcapid=278157113
95. Dako Products. Agilent. [cited 2019 Apr 23]. Available from: https://www.agilent.com/en/dako-products
96. Advaxis Immunotherapies. [cited 2019 Apr 23]. Available from: https://www.advaxis.com
97. Berkeley University of California. [cited 2019 Apr 23]. Available from: https://www.berkeley.edu/about
98. Novartis; 2019 [cited 2019 Apr 23]. Available from: https://www.novartis.com/
99. University of Michigan. [cited 2019 Apr 23]. Available from: https://umich.edu/about/
100. Dana-Faber Cancer Institute. [cited 2019 Apr 23]. Available from: https://www.dana-farber.org
101. The Children's Medical Center Hospital. Bloomberg. [cited 2019 Apr 23]. Available from: https://www.bloomberg.com/profile/company/0352162D:US.
102. SD-110, 2020 - TLR9 agonist SD-101, Drug Dictionary, United States National Cancer Institute. https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/tlr9-agonist-sd-101. Access 2020 Jan 27.
103. Levy R TLR9 agonist SD-101, Anti-OX40 antibody BMS 986178, and radiation therapy in treating patients with low-grade B-Cell non-Hodgkin lymphomas. Clinical Trials Identifier NCT03410901. United States National Library of Medicine. [cited 2019 Apr 23]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03410901?term=OX-40+and+CPG&rank=2
104. Kummar S, Bristol-Myers S SD-101 and BMS-986178 in treating patients with advanced or metastatic solid malignancies. Clinical Trials Identifier NCT03831295. United States National Library of Medicine. [cited 2019 Apr 23]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03831295?term=OX-40+and+CPG&rank=1

APÊNDICE 4 – CAPÍTULO DA COLEÇÃO DE LIVROS DO PROFNIT: *TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA: NEGOCIAÇÃO E MEDIAÇÃO NA PRÁTICA*

Dado o tamanho do arquivo, será enviado num arquivo separado, para que o texto dissertativo não seja grande demais. A página inicial é:

TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA:
NEGOCIAÇÃO E MEDIAÇÃO NA PRÁTICA

Cristina M. Quintella
Irineu Afonso Frey
Mayla Rohweder
Rafaela Leite Versoza
Guilherme da Mata Quintella

Resumo: A negociação que visa à transferência de tecnologia é o processo de comunicação cujo objetivo é chegar a um acordo mútuo sobre as necessidades das partes, de modo que todas fiquem satisfeitas com o resultado final e seja firmado em acordo. Este capítulo mostra inicialmente os tipos de negociação, o perfil do negociador, as questões centrais da negociação e das negociações transnacionais. Seguidamente será detalhada cada etapa de uma negociação, maximizando as possibilidades de seu sucesso, com foco no ganha-ganha de todas as partes. São mostradas brevemente algumas propostas de indicadores e métricas para avaliar o sucesso e/ou a facilidade de uma negociação. A mediação é descrita como uma possibilidade concreta nos casos de divergências e de negociações de transferência de tecnologia. Finalmente, apresenta-se um breve exemplo de como se pode fazer uma dinâmica de negociação.

Fonte: QUINTELLA, C. M.; FREY, I. A. ; ROHWEDER, MAYLA ; VERSOZA, R. L. ; QUINTELLA, GUILHERME DA MATA . Transferência de Tecnologia: Negociação e Mediação na Prática. In: Irineu Afonso Frey; Josealdo Tonholo; Cristina M. Quintella. (Org.). **Conceitos e Aplicações de Transferência de Tecnologia (TT).** 1ed.Salvador, BA, Brasil: Editora do Instituto Federal da Bahia, 2019, v. 1, p. 179-222. Disponível em https://profnit.org.br/livros-profnit/. Acesso em 26nov2021.

Transferência de Tecnologia: negociação e mediação na prática

Cristina M. Quintella

Irineu Afonso Frey

Mayla Rohweder

Rafaela Leite Versoza

Guilherme da Mata Quintella

Resumo: A negociação que visa à transferência de tecnologia é o processo de comunicação cujo objetivo é chegar a um acordo mútuo sobre as necessidades das partes, de modo que todas fiquem satisfeitas com o resultado final e seja firmado em acordo. Este capítulo mostra inicialmente os tipos de negociação, o perfil do negociador, as questões centrais da negociação e das negociações transnacionais. Seguidamente será detalhada cada etapa de uma negociação, maximizando as possibilidades de seu sucesso, com foco no ganha-ganha de todas as partes. São mostradas brevemente algumas propostas de indicadores e métricas para avaliar o sucesso e/ou a facilidade de uma negociação. A mediação é descrita como uma possibilidade concreta nos casos de divergências e de negociações de transferência de tecnologia. Finalmente, apresenta-se um breve exemplo de como se pode fazer uma dinâmica de negociação.

Abstract: Negotiation aiming to the technology transfer is the communication process whose objective is to reach a mutual agreement on the needs of the parties, so that all are satisfied with the final result and agreements are signed. This chapter initially shows the types of negotiation, the profile of the negotiator, the central issues of negotiation and transnational negotiations. Each step of a negotiation is discussed in details, maximizing the possibilities success, focusing on the win-win of all parties. Some proposals for indicators and metrics are briefly presented to evaluate the success and / or the easiness of a negotiation. Mediation is described as a concrete possibility in cases of divergences and negotiations of technology transfer. Finally, a brief example of how to make a negotiation dynamic with beginners is presented.

Introdução

A negociação é o processo de comunicação cujo objetivo é chegar a um acordo mútuo sobre as necessidades, negociar significa persuadir, ou melhor, significa que ambas as partes devem sentir-se satisfeitas com o resultado final (CONSELHO EMPRESARIAL DO ENTREDOURO E VOUGA, 2016).

Este capítulo mostra, inicialmente, os tipos de negociação, o perfil do negociador, as questões centrais da negociação e as negociações transnacionais. Na sequência, passa-se a detalhar cada etapa de uma negociação, maximizando as possibilidades de seu sucesso, com foco no ganha-ganha de todas as partes. São mostradas brevemente algumas propostas de indicadores e as métricas para avaliar o sucesso e/ou a facilidade de uma negociação.

A mediação é descrita como uma possibilidade concreta nos casos de divergências e de negociações de transferência de tecnologia. Finalmente, apresenta-se um breve exemplo de como se pode fazer uma dinâmica de negociação.

Tipos de Negociações

Os resultados das negociações devem ser registrados sob a forma final de contratos (BARROS FILHO; CARVALHO, 2019). As negociações devem sempre focar na identificação das melhores condições para as partes envolvidas, de modo que não haja prejudicados e que a parceria frutifique e gere outras futuras. Nesse tipo de negociação, todos os parceiros ganham, sendo por isso designada como "Ganha-Ganha".

Existem vários métodos de transferência de tecnologia. Um deles é do TIRA (ARAÚJO *et al.*, 2017), seu nome vem da sigla

em inglês *Technology, Insertion, Recipiente, Appreciation* e se baseia em três princípios:

a) De que forma a tecnologia será inserida no mercado;
b) Quem será o beneficiado; e
c) Quais as percepções de valores que cada uma das partes envolvidas no processo observa.

Também é possível citar a metodologia na qual a Instituição de Ciência e Tecnologia (ICT) promova eventos do tipo café com empresas, vitrines tecnológicas, feiras ou até mesmo por meio dos contatos que o pesquisador possui. Em todas elas, é necessária a formulação de uma proposta que leve em conta os aspectos diretamente envolvidos com a aplicação da tecnologia objeto de negociação.

Contudo, em qualquer metodologia a ser aplicada, cabe ao negociador se apropriar dos conhecimentos relacionados ao potencial de mercado junto ao pesquisador e elaborar uma proposta inicial a ser apresentada ao futuro parceiro. Não se recomenda a participação do pesquisador na primeira reunião, somente na segunda reunião, quando a empresa já terá assinado o Termo de Sigilo e Confidencialidade. Nesse momento, o pesquisador entra para trazer detalhes mais técnicos sobre a tecnologia em questão.

Perfil do Negociador

O negociador é o responsável pelo sucesso de qualquer processo de negociação. Nesse sentido, são demandadas algumas habilidades para que a negociação alcance a efetiva transferência da tecnologia. Entre essas habilidades, é possível citar: motivação, flexibilidade, bom senso, percepção, conhecimentos

interdisciplinares, mediação, ética e consciência das limitações institucionais que representa.

Além das habilidades referenciadas, são requeridos ao negociador alguns elementos essenciais para o sucesso na negociação, conforme demonstrado na Figura 1.

Figura 1 – Elementos essenciais para o sucesso na negociação

Fonte: Elaborada pelos autores deste capítulo

De acordo com Conselho Empresarial do Entredouro e Vouga (2016), é importante que o negociador faça uso, de forma simultânea, de alguns elementos, como:

a) Se distanciar emocionalmente.
b) Ouvir com sabedoria – essa prática permite obter muitas respostas e identificar os interesses envolvidos na negociação, facilitando a decisão.
c) Utilizar comunicação de forma clara e correta.
d) Utiliza-se de movimentos corporal e gestual no processo de persuasão.

e) Ser respeitoso, íntegro, justo, responsável, digno de confiança, ter senso de humor e autodisciplina.
f) Ser paciente, flexível, saber lidar com as diferenças.
g) Procurar o contínuo aperfeiçoamento.

A partir desses elementos, as chances de sucesso em um processo de negociação de transferência de tecnologia ficarão potencializadas.

Na sequência, serão apresentados os principais erros que um negociador não pode cometer, destacando-se o não planejamento prévio da negociação:

a) Negociar com as pessoas erradas – a negociação deve ser realizada com as pessoas que efetivamente detêm o poder de decisão sobre a titularidade da Propriedade Intelectual.
b) Afastar-se das metas e dos limites estabelecidos – os parâmetros previamente estabelecidos devem ser observados no decorrer na negociação.
c) Perder o controle da negociação – o negociador deve ter o cuidado para se manter no controle da negociação, ou seja, evitar que outras partes assumam a direção da negociação.
d) Culpar-se pelos erros dos outros – o processo de negociação requer que cada parte envolvida assuma as suas responsabilidades, não cabendo ao negociador assumir os erros cometidos pelos outros.
e) Evitar o conflito ao invés de administrá-lo – a ação do negociador deve ser proativa no sentido de evitar o conflito.
f) Ignorar as diferenças, desrespeitando a lógica do outro negociador – é inerente a qualquer processo de negociação que haja diferenças entre a lógica do outro negociador e essas diferenças devem ser entendidas e alinhadas ao objeto de negociação.

g) Falar mais do que ouvir – saber ouvir antes de mais nada é sabedoria e, tratando-se de negociador, isso pode representar uma vantagem negocial.
h) Utilizar termos técnicos ou linguagem inacessível à outra parte – não é o momento de demonstrar domínio linguístico, pois o objetivo final é chegar a um consenso e, para tanto, é necessário compreensão integral sobre o objeto e os termos.
i) Insistir numa posição – o bom negociador deve saber quando é o momento de "tirar o time de campo".
j) Sentir-se impotente diante dos argumentos da outra parte – caso a outra parte apresente argumentos muito fortes, busque potencializar os seus argumentos para evitar a sobreposição.
k) Pensar na "resposta certa" no dia seguinte – a negociação demanda raciocínio e avaliação de forma rápida, portanto, caso isso não seja possível, peça tempo.
l) Prender-se a detalhes e esquecer o todo – não perca o foco sobre as grandes questões envolvidas na negociação, pois os detalhes podem ser acomodados no momento oportuno.
m) Não cumprir prazos ou promessas, perdendo a credibilidade – a credibilidade é um elemento essencial em qualquer relação e, na negociação, isso é crucial para o sucesso da transação.
n) Assumir, com frequência, uma postura defensiva – ao assumir posição defensiva, o negociador abre espaço para o estabelecimento de um clima de conflito e não de harmonia.
o) Não se colocar na posição do outro – partindo do pressuposto de que o resultado na negociação é o ganha-ganha, o exercício de colocar-se no lugar do outro é fundamental.

p) Não dar a importância devida aos resultados da negociação – independentemente dos resultados alcançados ao final da negociação, eles devem ser perseguidos com determinação e comemoração.

Questões Centrais da Negociação

Na negociação de tecnologias, é preciso ter presente que é necessário encontrar um ponto em comum entre dois modelos de negócio distintos: o da empresa e o da ICT.

O negociador que representa os interesses da ICT necessita obter o máximo de informações sobre a tecnologia dos pesquisadores inventores (autores) da tecnologia. Nesse sentido, é importante deixar claro que o pesquisador é o inventor (autor) e de que a tecnologia é de titularidade da ICT (propriedade) e, portanto, cabe a ICT decidir as questões relacionadas à exploração econômica da propriedade intelectual. Em muitos casos, o pesquisador se sente dono da propriedade intelectual e esse aspecto precisa ser esclarecido antes de se iniciar o processo de negociação

Após a apropriação de conhecimentos mínimos sobre a tecnologia, cabe ao negociador elaborar uma proposta a ser apresentada ao receptor da tecnologia (parceiro). Nesse momento, são utilizados os conhecimentos relativos ao modelo de negócio do parceiro: mercado, margem de lucro média, entre outros.

Alguns pontos são considerados cruciais para o sucesso da negociação, entre eles:

a) Titularidade – para os casos de P&D.
b) Sigilo – A ICT que tem como missão o ensino, isso pode ser um grande dificultador.
c) Remuneração.

d) Segurança jurídica.
e) Prazo para aplicação da tecnologia.

Quando se trata de ICT pública, é importante na apresentação da proposta as limitações que foram consideradas no sentido de evitar interpretações equivocadas pelo parceiro.

É preciso conhecer a cultura da empresa com a qual se pretende negociar, para tanto, é importante obter informações sobre a empresa, e essas informações podem ser obtidas pela internet, pelas publicações setoriais, entre outros.

Negociações Transnacionais

Nas interações internacionais, é sempre recomendado que os membros das equipes de negociação falem fluentemente os idiomas de todas as partes. É essencial que se evitem confusões por problemas de tradução ou de expressões idiomáticas. De fato, expressões idiomáticas, ditados populares, etc. devem estar ausentes, pois podem ser interpretados como uma maneira de se comunicar exclusivamente com o seu próprio grupo, causando interpretações errôneas de haver segredos e de que o que se procura não é o ganha-ganha.

O *Glossário de Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia* da Coleção PROFNIT tem os termos em português e em inglês e pode ser consultado para facilitar o entendimento de alguns termos (QUINTELLA *et al.*, 2012).

Caso possível, a presença de um profissional formado em relações exteriores é extremamente oportuno.

Etapas da Negociação

No Quadro 1, é possível observar uma forma mais sucinta (QUINTELLA; TORRES, 2011) das etapas de negociação, nele detalha-se o que, usualmente, é o foco das propostas em cada etapa. As etapas têm como propósito:

a) Analisar preliminarmente pela própria equipe cada um dos itens mais comuns.
b) Observar a pauta mínima para cada rodada de negociação.
c) Finalizar e registrar a negociação.

Quadro 1 – Etapas de negociação e itens mais comuns focados em cada etapa

Etapa	Itens mais comuns
Preparação para a negociação *Contatos preliminares e manifestações de interesse?*	• Comunicações. • Foco preliminar da negociação. • Termos de sigilo e confidencialidade. • Definição dos participantes das equipes de negociação. • Agendamento de cronograma de encontros e locais. • Análise interna de cada equipe das várias etapas.
Caracterização das partes *Quem são os parceiros?*	• Tamanho da empresa. • Setor de atuação da empresa. • Etapa de maturidade (TRL – Technical Readiness Level) em que a empresa atua. • Empresa de comercialização e/ou de distribuição. • Academia de natureza jurídica particular ou pública? • Quem, de fato, está autorizado a negociar e a fechar acordos?

Etapa	Itens mais comuns
Tecnologia *O que é necessário licenciar ?*	• Busca de anterioridade. • Nível de TRL e seus aspectos técnicos duvidosos. • Quais os ativos de Propriedade Intelectual que são necessários á tecnologia (patentes, marcas, desenhos industriais, *know how*, etc.). • Dos ativos, quais as partes específicas da tecnologia que são necessárias (quais reivindicações ou quais patentes do portfólio, etc.).
Objeto da negociação *O que é permitido fazer com a tecnologia?*	• Política de Inovação de cada organização envolvida. • Tipo de acordo (exclusivo, não exclusivo, etc.). • Área geográfica (cidade, estado, região, países). • Perfil de consumidores. • Licenciamento a terceiros. • Direitos de modificar e melhorar. • Prazo limite de colocação no mercado.
Financeiro *Quanto custa a tecnologia?*	• Reembolso dos custos de desenvolvimento da tecnologia. • Investimentos necessários para aumentar a TRL da tecnologia. • Fontes de financiamento do aumento de TRL. • Projetos de P&D. • Projetos de inovação. • Partilha de recursos financeiros auferidos com a comercialização da tecnologia. • Atualizações e manutenção. • Limitação de responsabilidade dado o risco. • Penalidades e indenizações. • Auditoria.

Etapa	Itens mais comuns
Atualizações e manutenção *O que vai acontecer com a tecnologia no futuro?*	• Taxas dos escritórios nacionais e internacionais de propriedade industrial (Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil, Organização Mundial de Propriedade Intelectual – OMPI, Escritório Europeu de patentes - EPO, Escritório de Patentes dos Estados Unidos da América – USPTO, etc.). • Usos correlatos. • Transferência de *know how*. • Direitos de desenvolvimentos futuros. • Assistência técnica.
Estratégia e vantagens do negócio *Quais os prós e contras da tecnologia?*	• Matriz FOFA. • Prospecção tecnológica, inteligência competitiva e *foresight*: principais conceitos e técnicas. • *Roadmaps* pertinentes à tecnologia.
Avaliação final *Quais os prós e os contras da tecnologia?*	• O que é negociável? • O que não é negociável? • O que eu quero e a outra parte tem? • O que eu tenho que a outra parte precisa? • A negociação foi "ganha-ganha"?
Finalização *Tudo o que foi acordado está registrado?*	• Análise interna de cada equipe do que foi pré-acordado nas várias etapas. • Esclarecimento de dúvidas. • Acordar os Termos. • Planilha de Termos assinada por todas as partes.

Fonte: Elaborado pelos autores deste Capítulo

Preparação para a Negociação

Na etapa inicial, se realiza a preparação para a negociação. As comunicações devem se dar apenas por escrito e pelos

coordenadores das equipes de negociação das partes de modo a não ocorrer conflitos de informação.

Usualmente, os potenciais parceiros costumam informar a outra parte dando uma noção preliminar do seu interesse na negociação.

É importante que, antes da negociação, seja assinado um termo de sigilo e confidencialidade entre as partes, de modo que se possa partilhar com maior liberdade, especialmente os aspectos técnicos e as normativas internas das políticas institucionais.

Recomenda-se não usar Cartas de Intenção ou Memorandos de Entendimento ou Acordos de manutenção do *Status Quo* (*Stand Still*) de exclusividade de negociação, pois podem privilegiar um dos lados e desbalancear a negociação impedindo que outras parcerias sejam consideradas durante a negociação. Adicionalmente, esses recursos são extremamente vagos, causando confusões desnecessárias.

As partes devem informar antecipadamente quais os componentes das equipes que irão realizar a negociação de modo a não surgirem surpresas desnecessárias. Devem ainda garantir que todos os membros das equipes de negociação assinem o termo de sigilo e de confidencialidade.

Os agendamentos dos encontros de negociação devem ter um cronograma com momentos intermediários em que cada equipe reflete no que foi negociado anteriormente e quais as dúvidas e gargalos que podem ocorrer. Esses intervalos também permitem que cada equipe verifique o que avaliou antes da rodada de negociação e fornece a possibilidade de ajustar sua estratégia à luz dos novos conhecimentos.

Os locais dos encontros de negociação devem ser confortáveis e de fácil acesso para as equipes de negociação, além de oferecerem privacidade e segurança. Uma boa opção é alternar entre as dependências de cada parte envolvida na negociação.

Caracterização das Partes

Essa etapa serve para que as partes possam se conhecer melhor de modo a ter uma boa ideia de seus parceiros.

Por exemplo, no caso de empresas, é essencial conhecer o tamanho da empresa (grande, média, pequena, micro) e se ela atua nacional ou transnacionalmente. O tamanho da empresa permite identificar aspectos de financiamento, aumento de TRL (DOE, 2011; NASA, 2014), capacidade de fabricação, rede de distribuição e marketing, entre outros.

É necessário ter recursos para financiar a finalização do desenvolvimento tecnológico, por isso, deve-se analisar se a empresa tem uma história anterior de ela mesma financiar ou de conseguir financiamentos externos. Assim, é possível ter uma ideia se a empresa terá acesso a um capital suficiente para finalizar as etapas de maturidade tecnológica. Um outro aspecto é o risco associado com maturidades tecnológicas mais baixas (TRL4 a TRL7), que, se não houver investimento de recursos financeiros compatíveis com as necessidades da tecnologia, pode causar o descontínuo da tecnologia, numa etapa usualmente denominada "Vale da Morte" financeiro.

Na maturidade tecnológica, deve-se investigar se a empresa tem uma unidade de pesquisa e desenvolvimento que pode fazer o desenvolvimento tecnológico, ou se são necessárias parcerias com outras organizações. Esse aspecto da maturação tecnológica pode levar à necessidade de negociar um projeto de pesquisa e desenvolvimento (P&D) conjunto para não provocar o "Vale da Morte" tecnológico.

Um outro aspecto é se a empresa tem condições de, sem parceiras adicionais, produzir e distribuir a tecnologia ou se será necessário firmar parcerias com outras empresas. Nesse caso, tem que se identificar empresas parceiras que tenham interesse em

fabricar e comercializar a tecnologia. Deve ser feito nos estágios iniciais da negociação para evitar que não sejam consideradas concorrentes e, de novo, evitar que se caia no "Vale da Morte" comercial. Na indústria farmacêutica, em que a rede de distribuição e o marketing podem determinar o sucesso ou o insucesso de uma tecnologia, esse aspecto se torna extremamente relevante.

O setor de atuação da empresa também é muito relevante. Por exemplo, se a tecnologia for um novo surfactante e houver uma patente com reivindicações que permitam seu uso no setor alimentício e no setor de transporte de líquidos e no setor medicinal, o licenciamento deve especificar exatamente qual o setor em que a tecnologia será empregada. Não adianta licenciar aplicação medicinal para uma empresa que apenas atue no setor alimentício, pois ela terá dificuldades de colocar a tecnologia no mercado.

No caso de um dos parceiros ser uma organização acadêmica, deve-se analisar quais as suas reais competências e infraestrutura para continuar o aumento de maturidade tecnológica para TRLs superiores. Por exemplo, se for necessário fazer testes-piloto (TRL4 a TRL6), mas não existirem unidades-piloto, não adianta incluir a academia nessa fase de desenvolvimento como executora, mas apenas como colaboradora, partilhando seu *know how* e analisando conjuntamente os resultados.

Finalmente, é essencial conhecer "quem é quem" na organização da outra parte. É muito comum negociações falharem por que se iniciaram com as pessoas que não têm poder de decisão e de assinatura dos termos contratuais necessários e/ou que não conhecem as políticas e normativas organizacionais. Um exemplo comum é que, em diversos países europeus e da América do Norte, os próprios docentes assinam os termos contratuais, enquanto no Brasil, nas organizações acadêmicas públicas, quem

assina é a autoridade máxima (Reitor) ou a autoridade por ele designada (pró-reitores, diretores, etc.).

Tecnologia

Nesta etapa, deixa-se mais claro possível o que, de fato, será licenciado na tecnologia. Inicialmente, para se entender melhor a tecnologia e a sua novidade, é essencial realizar a Busca de Anterioridade (QUINTELLA *et al.,* 2018, p. 110):

> Busca de anterioridade é provavelmente a forma mais simples de prospecção tecnológica. Muitos acham que ela se refere apenas à busca para avaliar, tanto quanto possível, a novidade de uma solicitação de patente. No entanto, a busca de anterioridade vai muito além de apenas avaliar esse aspecto de uma solicitação de patente, pois, dependendo TRL (DOE, 2011; NASA, 2014), ela pode ser utilizada para identificar a existência de publicações sobre a tecnologia na forma de resumos (TRL2), em artigos indexados (TRL3), quando se buscam informações bibliográficas. Também pode ser usada para verificar se já há avanços no desenvolvimento da tecnologia, por exemplo, sob a forma de pilotos (TRL6) ou demonstração em ambiente real (TRL8) ou demonstração em ambiente comercial (TRL9).

A Busca de Anterioridade permite identificar quais os diversos parceiros que existem e se, de fato, a outra parte da negociação é a única detentora de uma tecnologia sem similares, ou se é apenas uma das opções.

Entender em que etapa do ciclo de vida está uma tecnologia é essencial para se determinar a sua competitividade empresarial.

Existem diversos tipos de escalas de classificação de maturidade para as tecnologias como outras escalas de maturidade e/ou prontidão como (QUINTELLA *et al.*, 2018):

a) MRL – Níveis de Prontidão de Fabricação;
b) IRL – Nível de Preparação para Integração;

c) DRL – Nível de Prontidão de Projeto (*Design*);
d) CRL – Nível de prontidão de capacidade;
e) SRL – Nível de prontidão de *software*;
f) HRL – Nível de prontidão humana;
g) LRL – Nível de prontidão de logística;
h) ORL – Nível de prontidão operacional;
i) INRL – Nível de prontidão para inovação;
j) PRL – Nível de prontidão programática.

Segundo Quintella *et al.* (2018b) e Bakke (2017), classificar o nível de TRL permite que haja um entendimento comum de diversos aspetos entre os interlocutores, como:

a) entendimento comum do estado de desenvolvimento da tecnologia;
b) ajuda na tomada de decisões relativas ao desenvolvimento e à transição da tecnologia;
c) auxílio para gerenciar o progresso da atividade de P&D dentro de uma organização;
d) apoio à gestão de riscos;
e) apoio a decisões de financiamento da tecnologia;
f) apoio a decisões de transição da tecnologia.

Aqui será utilizado o TRL por ser mais geral e cobrir uma gama maior de tecnologias.

Quanto maior o TRL, menor o risco e maior o custo do licenciamento da tecnologia.

É importante analisar qual a faixa de TRL em que cada parte atua. Por exemplo, uma empresa de desenvolvimento de tecnologia incubada usualmente atua nos TRL4 a TRL6 e não tem nem infraestrutura nem capital para atuar em TRLs mais elevados, necessitando de parcerias com outras empresas e/ou financiadores. Já empresas de grande porte, que não costumam

arriscar com desenvolvimento de novas tecnologias e se focam em engenharia reversa, usualmente atuam apenas em TRL8 e TRL9, portanto, não adianta oferecer uma tecnologia TRL4 (usualmente ocorre nas patentes acadêmicas), pois não está no seu modelo de negócio devido ao alto risco envolvido.

Os aspectos técnicos duvidosos sempre são maiores em TRLs mais baixos. Eles devem ser identificados e compartilhados entre as partes de modo a que não ocorram surpresas desconfortáveis no futuro que podem comprometer a parceria. Aspetos duvidosos típicos são: aumento de escala e seu impacto no desempenho final da tecnologia, testes de tempo de prateleira, testes de tempo médio de vida de componentes e de fluidos, resistência a intempéries (calor, frio, vento, radiação solar, etc.), entre outros.

É deveras importante ter uma ideia clara de qual o grau de risco de ter que abortar o desenvolvimento da tecnologia e cada parte deixar claro para a outra a sua concepção e visão, de modo a ser preciso e manter a postura ganha-ganha da negociação.

É essencial então definir quais os ativos de Propriedade Intelectual que são necessários à tecnologia. Eles podem ser patentes, marcas, desenhos industriais, *know how*, etc. Para isso, são utilizadas as informações obtidas na busca de anterioridade. Por exemplo, se uma parte da tecnologia já estiver publicada, pode ser utilizada sem que seja formalizado um licenciamento. Um outro exemplo é uma tecnologia de análise de combustíveis em que são necessárias a patente do equipamento e as patentes dos métodos e determinação analítica.

Adicionalmente, é essencial determinar quais dos ativos de propriedade intelectual de fato são necessários. Por exemplo, para analisar combustíveis, não é necessário licenciar patentes de métodos de determinação de qualidade de alimentos.

Mais, ainda, deve-se determinar quais as reivindicações específicas de uma patente que são necessárias. Por exemplo, se a patente tiver duas reivindicações independentes de métodos de análise para enxofre em biodiesel e para enxofre em alimentos e se a empresa tiver interesse apenas no mercado de combustíveis, basta licenciar a reivindicação independente específica e não as duas que constam da patente.

Objeto da Negociação

Depois de ter bem clara qual é a tecnologia que vai ser licenciada, torna-se necessário definir o que será permitido fazer com a tecnologia.

De acordo com a Lei n. 10.973/2004 e a Lei n. 13.243/2016, que foram regulamentadas pelo Decreto n. 9.283/2018, hoje em dia as ICTs do Brasil têm que ter sua Política de Inovação caso queiram ter financiamentos do governo no Brasil e nos seus estados e municípios. Assim, a organização acadêmica provavelmente já terá a sua política que regulamenta como se dá a parceria com a empresa.

No caso da empresa, usualmente, o seu modelo de negócio já inclui aspectos que podem ou não constar de uma Política de Inovação, mas que devem reger qualquer parceria estabelecida.

Alguns aspectos são:

a) A organização e a gestão dos processos que orientarão a transferência de tecnologia incluindo seu licenciamento.
b) A geração de inovação no ambiente produtivo.
c) A participação, a remuneração, o afastamento e a licença de servidor ou empregado público.
d) A captação, a gestão e a aplicação das receitas próprias.
e) *Equities* (ações da empresa).

A Política de Inovação da organização também define se todos os tipos de decisão dos acordos podem ser tomadas pelos negociadores. Por exemplo, algumas organizações acadêmicas fixam os percentuais de *royalties* em um valor fixo, independentemente da negociação. Um outro exemplo são as formas permitidas de transferência de *know how* dos desenvolvedores das TRLs mais baixas, seja sob a forma de consultorias, bolsas de produtividade de empresa, serviços técnicos especializados, etc. por parte dos empregados das partes.

A Política também define quais as decisões que podem ser tomadas pelos negociadores e quais necessitam do aval de alguma instância superior.

A empresa deve avaliar se, para o seu modelo de negócio específico para a tecnologia a ser transferida, é necessário acordo exclusivo (que sempre é mais caro) ou não exclusivo. A exclusividade pode ser apenas para uma área geográfica (cidade, estado, região, países), permitindo que a tecnologia seja licenciada para outras empresas que atuem nas demais áreas geográficas.

A área geográfica é definida pela atuação da empresa e das demais empresas de seu grupo ou que sejam parceiras e/ou distribuidoras.

O perfil de consumidores pode definir a área geográfica, por exemplo, um produto não essencial, como um bombom, de custo elevado, provavelmente só será comercializado onde houver poder aquisitivo para tal.

Para estimar o tamanho do mercado, o percentual do mercado que a empresa pretende atingir deve estar claro, assim como o público-alvo e a área geográfica. Desse modo, pode-se estimar o volume de venda.

Caso a empresa não tenha capacidade de produção e/ou distribuição e comercialização, é essencial prever o licenciamento a terceiros, e as suas regras devem ficar claras para as partes.

Finalmente, quando a tecnologia aumenta sua maturidade, é muito comum que sejam realizadas modificações e melhorias cada vez que são mudados o seu TRL, de modo a ficar com melhor desempenho. Essas modificações podem sem essenciais ao sucesso da tecnologia, reduzindo seu risco. Podem também comprometer a qualidade do produto e ter impactos ambientais indesejáveis, tendo que ser aprovadas pelas partes. É importante registrar como essas modificações e melhorias serão notificadas a outra parte, para evitar futuros problemas e dissabores. Uma solução é prever reuniões periódicas entre as partes após a assinatura do contrato e deixar registrado em ata essas modificações e melhorias.

Finalmente, é essencial definir qual o prazo limite para que a empresa coloque a tecnologia no mercado. O prazo varia de tecnologia e de setor empresarial e depende das agências reguladoras em alguns casos como no setor de saúde

Financeiro

A valoração de uma tecnologia consiste em calcular o valor de uma tecnologia a ser transferida. É possível utilizar vários métodos, como afirmam Frey *et al.* (2019), por exemplo:

a) Fluxo de Caixa Descontado (FCD).
b) Modelo CAPM.
c) Comparação com Produtos no Mercado.
d) Custos Alternativos.
e) Regra dos 25%.
f) Opções Reais.
g) Métodos Binomiais e Monte Carlo.
h) Política Única Fixa para todos os Licenciamentos.
i) Outros Métodos de Valoração.

Todos os métodos de valoração podem ter como ponto de partida o seu custo de desenvolvimento. Para tal, é necessário que se tenha um sistema que capture todos os custos incorridos para alcançar a etapa na qual se pretende realizar a valoração.

O valor da tecnologia depende fortemente do seu TRL, sendo necessário identificar o TRL no qual se encontra a tecnologia. Quando o TRL é baixo, o valor de tecnologia é menor, não só pelo risco ser mais alto, mas também porque ainda é necessário investir bastante no seu desenvolvimento para que possa chegar ao TRL9 e entrar no mercado.

Existem vários tipos de vantagens econômicas, financeiras e não financeiras, que são resultado da valoração de tecnologias que é tratada de forma detalhada no capítulo Valoração de Tecnologias da Coleção PROFNIT (QUINTELLA *et al*., 2019).

Uma opção é incluir no valor da tecnologia seus custos de desenvolvimento da tecnologia e escolher os parceiros que podem potencializar e até financiar os investimentos necessários para aumentar o TRL.

Projetos são uma das formas de financiar o aumento de maturidade de tecnologia, usualmente se denominam de "P&D" quando contemplam as maturidades tecnológicas mais baixas, e de "inovação" quando contemplam as TRL mais altas, no entanto, a sua nomenclatura muda de acordo com a fonte de financiamento e é necessário ter cuidado com isso.

Deve-se conversar, logo de início, como cada parte visualiza a partilha futura de recursos financeiros auferidos com a comercialização da tecnologia. Mesmo que ainda não seja definido exatamente o quantitativo, é essencial que se preveja uma faixa viável para que não surjam dissabores futuros.

É importante definir se haverá reembolso das taxas de atualizações e de manutenção da tecnologia já realizada e, se sim, quais os percentuais e os fatores de correção para a presente data.

É muito comum que seja utilizado um percentual semelhante ao de partilha de recursos financeiros a serem auferidos futuramente.

Todas as tecnologias, ao longo de seu desenvolvimento, têm o risco de não serem viáveis. Quando o TRL é menor, ainda existem mais testes a serem realizados e, por isso, o risco é maior. É importante que hajam cláusulas que limitem a responsabilidade de cada parte, de modo a reduzir potenciais dissabores futuros.

Outros aspectos importantes são as penalidades e indenizações entre as partes. Por exemplo, se uma das partes não executar a liberação de recursos no prazo previsto, isso irá afetar o cronograma de desenvolvimento da tecnologia e pode levar a prejuízos, devendo ser colocada uma penalização de juros e correção monetária, além de multa. Noutro exemplo, se uma parte tiver que realizar testes e calibrações num mês e não o fizer, o cronograma fica comprometido e deve se prever alguma penalidade. Um caso comum é indenização de um certo percentual de taxas de manutenção de propriedade industrial.

Finalmente, para que haja a transparência necessária, é essencial que seja prevista auditoria periódica que pode ser por terceiros ou pelas próprias partes envolvidas. É importante que sejam definidas as regras a serem utilizadas e os itens a serem auditados logo, desde o início da parceria.

Atualizações e Manutenção

Nesse momento é definido o que vai acontecer com a tecnologia no futuro. Por exemplo, qual das partes irá arcar com as taxas dos escritórios nacionais e internacionais de propriedade industrial (INPI, OMPI, EPO, USPTO, etc.). Um caso comum é que uma das partes fique encarregada de pagar as anuidades de manutenção das patentes e outros tipos de propriedade industrial

necessários à tecnologia, e que a outra parte a indenize num certo percentual periodicamente.

Quanto aos usos correlatos, devem também ser decididos com antecedência, sendo comum que esteja registrado que poderá ser utilizado desde que esteja registrado em ata de reunião conjunta das partes. Por exemplo, utilizar uma substância que é corante alimentício para corar um brinquedo, ou utilizar uma molécula com ação surfactante para fazer produtos de limpeza, ou para utilizar em práticas cirúrgicas.

A transferência de *know how* permite que a melhor maneira de utilizar a tecnologia, que, muitas vezes, não é possível explicitar completamente numa patente, seja repassada para a outra parte. Por exemplo, o modo de fazer uma comida vendo o cozinheiro fazer é bem diferente de ler uma receita. Nesse caso, usualmente se prevê um valor financeiro a ser pago aos detentores do *know how* sendo desejável que a sua liberação seja apenas quando a tecnologia funcionar devidamente (aqui é importante definir marcos críticos do que significa "devidamente").

No caso de desenvolvimentos futuros do corante alimentício, ele pode ser utilizado como corante de brinquedo. Ou, se o corante foi desenvolvido para uma bala de morango, pode ser utilizado para balas de melancia. Aqui é essencial que as partes definam se esses desenvolvimentos futuros serão de propriedade de todas as partes, ou apenas de uma delas, se configurariam novas patentes, ou se seriam apenas usos correlatos.

A assistência técnica ao consumidor é regida por leis próprias em cada país ou bloco econômico e, por isso, deve sempre ser de responsabilidade das partes empresariais, que focam lucro. Não deve ser de responsabilidade das partes acadêmicas ou governamentais que as primeiras focam ensino, pesquisa e extensão (não se inserindo na sua missão), e as últimas

usualmente são os próprios reguladores do mercado (o que levaria a conflitos com sua missão).

Estratégia e Vantagens do Negócio e a Matriz FOFA (SWOT)

A matriz FOFA (Forças, Oportunidades, Fraquezas e Ameaças) serve para se ter uma visão rápida de cenário, sendo um subsídio para o planejamento da negociação. Em inglês, a sigla é SWOT usando as iniciais de Forças (*Strengths*), Fraquezas (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) (SEBRAE, 2018a).

A Matriz FOFA pode ser aplicada apoiar vários tipos de decisões estratégicas com dimensões variadas, como sejam: adoção de novas tecnologias, definição dos melhores mercados, escolhas de parceiros para transferência de tecnologia, fontes de financiamento para aumentar a TRL de uma tecnologia, entre outros.

Os seguintes aspectos podem ser analisados e suas conclusões registradas nos quatro quadrantes:

a) Técnicos;
b) Industriais e de produção e estocagem;
c) Jurídicos e Legais (autorizações de comercialização, patentes concorrentes e possibilidades de infringir diretos de outros, etc.) e éticos;
d) Marketing e comercialização;
e) Ambientais;
f) Financeiros (investidores, capital de investimento e capital de giro, robustez para inadimplência, etc.).

Usualmente, a matriz FOFA (Quadro 2) tem duas colunas separando fatores positivos e fatores negativos e duas linhas

mostrando aspectos internos da organização e aspectos externos à organização.

Quadro 2 – Exemplo de matriz FOFA com quatro quadrantes separando fatores positivos e fatores negativos e aspectos internos e externos à organização

	Fatores positivos	**Fatores negativos**
Fatores internos	FORÇAS (*Strengths*) Características internas da organização que mostram vantagens competitivas sobre concorrentes e facilidade para atingir os objetivos propostos.	FRAQUEZAS (*Weaknesses*) Fatores internos da organização que colocam em situação de desvantagem frente à concorrência ou que prejudicam a atuação da organização.
Fatores externos	OPORTUNIDADES (*Opportunities*) Situações positivas do ambiente externo à organização que permitem alcançar seus objetivos ou melhorar a sua posição no mercado.	AMEAÇAS (*Threats*) São situações externas à organização nas quais se tem pouco controle e que colocam a organização em dificuldades, podendo levar a perda de mercado e redução de lucratividade.

Fonte: SEBRAE (2018a)

É importante cada parte fazer a sua matriz FOFA com a percepção da negociação de modo independente antes de iniciar a negociação.

Mais tarde, após a negociação, a matriz pode ser preenchida conjuntamente entre a empresa e a academia, desse modo uniformizando as percepções do negócio baseado na tecnologia.

Avaliações: Preliminar, Periódicas e Final

Finalmente, a avaliação final deve ser feita em duas fases: preliminarmente, antes de iniciar a negociação, e, ao final, antes

de fechar a negociação. Avaliações entre as etapas de negociação são também importantes.

Deve-se chegar à negociação sem a obrigatoriedade de fechar negócio e sim com os parâmetros limite de:

a) O que é negociável – por exemplo, trata do que a ICT tem poder de negociar de acordo com a sua política de inovação.
b) O que não é negociável – por exemplo, são os quesitos dos quais a ICT não pode abrir mão. São as cláusulas pétreas.
c) O que eu quero e a outra parte tem – nesse caso, pode ser uma patente depositada ou concedida e é necessário haver parceria para fazer com que essa tecnologia alcance o mercado.
d) O que eu tenho que a outra parte precisa – pode se tratar de conhecimento protegido ou não que tem grande potencial de mercado para determinado segmento.

Desse modo, não se perde o foco da negociação que é ter transferência de tecnologia de potencial sucesso e que atenda a todas as partes satisfatoriamente, gerando o resultado "ganha-ganha" que levará a outras futuras parcerias.

Finalização

No final da negociação é essencial que os participantes das equipes de negociação assinem a Planilha de Termos do Quadro 1, detalhada com o que foi acordado entre as partes e que servirá de base para a elaboração dos termos contratuais que forem necessários (MARTIN *et al.*, 2019; SUZART *et al.*, 2016; ARAUJO *et al.*, 2017a; ARAUJO *et al.*, 2017b; RUSSO *et al.*, 2017; PAIXÃO; SILVA, 2017).

Os termos contratuais podem incluir:

a) Acordo de transferência de material (*Material Transfer Agreement,* MTA).
b) Acordos de assistência técnica.
c) Acordos de codesenvolvimento.
d) Acordos de confidencialidade e segredo.
e) Acordos de *joint venture*.
f) Acordos de opção.
g) Contratos de aquisição de conhecimentos tecnológicos.
h) Contratos de exploração de direitos de propriedade intelectual.
i) Contratos de franquia.
j) Contratos de licenciamento da tecnologia.
k) Convênios de projetos de desenvolvimento tecnológico conjuntos.
l) Fornecimento de tecnologia (*know how*).
m) JIPs – *Joint Intellectual Property* ou *Joint Industry Project*.
n) Licença cruzada.
o) *Pool* de patentes ou consórcio tecnológico.
p) Prestação de serviços de assistência técnica e científica.
q) Transferência de material para pesquisa.

O detalhamento de cada uma dessas modalidades de contrato pode ser encontrado no capítulo "O que é possível fazer com a tecnologia?" de Areas e Frey.

Indicadores e Métricas para Avaliação da Qualidade de uma Negociação

As métricas mais comuns das negociações são óbvias e utilizadas para outras situações, como estas:

a) tempo de preparação de cada rodada de negociação;
b) tempo de duração de cada rodada de negociação;
c) número de rodadas de negociação;
d) número de instrumentos contratuais acordados;
e) montantes financeiros envolvidos em cada modalidade;
f) número de modalidades de itens financeiros negociadas;
g) número de membros das equipes envolvidas; e
h) número de itens de propriedade industrial negociados.

Os indicadores podem ser construídos a partir de operações matemáticas com as métricas, por exemplo, em relação ao tempo investido durante as rodadas de negociação:

a) Eficiência – tempo médio de duração das rodadas de negociação (somatório dos tempos de duração de cada rodada dividido pelo número de rodadas).
b) Eficácia – número de itens de propriedade industrial negociados dividido pelo tempo médio de duração das rodadas.
c) Efetividade – montantes financeiros totais envolvidos dividido pelo tempo médio de duração das rodadas de negociação.

No entanto, o mais importante é que a negociação de fato atenda aos anseios das partes envolvidas e da sociedade que precisa que a tecnologia venha melhorar suas condições de vida.

Mediação

A mediação consiste em um método de gestão de conflito denominado autocompositivo, porque as próprias partes em litígio buscam compor a solução do conflito. A definição de métodos de soluções de conflito por autocomposição, portanto, ocorre por

oposição aos meios classificados por heterocomposição, que se dão por meio de decisão de terceiro estranho ao litígio, em razão de as partes aceitarem se submeter a determinação daquele – é o caso das demandas resolvidas pelo Poder Judiciário ou um juízo arbitral (SILVA, 2013; FIORELLI *et al.*, 2008).

Diante disso, como vantagem primordial dos métodos de gestão de conflito autocompositivo, do qual a mediação configura um expoente, salienta-se o fato de caber aos mediandos o controle dos procedimentos desde o início até ao fim, uma vez que a decisão de iniciar e de pôr fim à mediação está nas suas mãos, não havendo delegação a terceiro.

Em comparação com as soluções de conflito por heterocomposição, configura-se também como vantagens dos métodos autocompositivos a redução do tempo médio e dos gastos com a resolução de conflitos, na medida em que se tratam de meios flexíveis e informais. Por outro lado, como desvantagens, aponta-se a não produção de obrigações legais e a não necessidade de observância das devidas salvaguardas processuais, de maneira que uma parte poderosa pode influenciar o resultado.

Quanto à mediação propriamente, cumpre notar as vantagens relacionais advindas desse método: menos desgaste entre as partes e possibilidade de efetiva reparação pessoal, em decorrência do ambiente de colaboração na abordagem ao problema, que culmina na criação responsável da solução do conflito pelas partes.

Trata-se de vantagem alicerçada no fundamento filosófico da mediação, que é o desenvolvimento dos mediandos (as partes em litígio), pois esse método de gestão de conflito objetiva construir um processo no qual as partes possam educar a si mesmas com respeito ao conflito e investigar as opções para resolvê-lo, de modo que aprendem a lidar melhor com as situações conflituosas de suas vidas.

Pautado, ainda, nessa filosofia, é possível perceber que como características fundamentais da mediação estão o caráter voluntário (os mediandos ali se encontram por livre vontade) e o princípio da autonomia da vontade, desde que não contrarie os princípios de ordem pública.

Somada a essas, outra característica fundamental da mediação que deve ser destacada é a imparcialidade do mediador, porque essa nota diferencia a mediação da negociação ao evidenciar-se que, na primeira, instaura-se um tipo de autocomposição assistida, que busca uma reconstrução simbólica e sensível com a outra parte envolvida no conflito, valendo-se sempre da presença de um terceiro que cumpra as funções específicas de mediar.

Segundo Luis Alberto Warat (2004, p. 58), é de grande importância o papel do mediador imparcial, uma vez que, entendendo a diferença entre intervir no conflito e nos sentimentos das partes, cabe-lhe auxiliar as partes a olharem para si mesmas e não para o conflito, como se esta fosse alguma coisa absolutamente exterior a elas mesmas.

O mediador, portanto, é aquele que facilita a comunicação entre as pessoas para propiciar que estas próprias possam, a partir de uma compreensão ampliada dos meandros da situação controvertida, engendrar respostas conjuntas sobre as questões relevantes do conflito.

Nessa esteira, cumpre observar que não há exigência de formações específicas – ser advogado, por exemplo – para exercer o papel de mediador, o que se requer desse profissional é que seja sensível, hábil em comunicação e possua afinidade com a área em discussão.

Segundo o texto da Lei n. 13.140/2015 – Lei da Mediação –, poderá funcionar como mediador extrajudicial qualquer pessoa

que tenha a confiança das partes e seja capacitada para fazer mediação, independentemente de integrar algum tipo de conselho, entidade de classe ou associação, ou nele se inscrever. Isto é, os requisitos mais importantes para que alguém possa exercer o papel de mediador são a confiança que as partes depositam no mediador e que ele possua qualificação para tanto. A formação superior não é obrigatória, sendo esta exigida apenas para os mediadores judiciais, conforme o artigo 11 da Lei da Mediação.

Diante disso, destaca-se a existência, no Brasil, de mediadores preparados para auxiliar na solução das controvérsias Relativas aos Direitos de Propriedade Intelectual, ante a criação de um núcleo extrajudicial de Mediação do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI, 2013), em parceria com a Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI, 2019) com seu Centro de Arbitragem e Mediação da Organização Mundial da Propriedade Intelectual.

Com efeito, as atividades de mediação realizadas pelo referido núcleo extrajudicial precipuamente debruçam-se sob as áreas de processos de nulidade (PAN) e de oposição de pedido de Registro Macário, sendo que controvérsias que envolvem ambas as partes sediadas ou residentes no Brasil possuem procedimento administrado pelo Centro de Defesa da Propriedade Intelectual do INPI (CEDPI), enquanto as que envolvem uma ou ambas as partes com sede ou residência fora do Brasil têm o seu procedimento administrado pelo Centro de Arbitragem e Mediação da OMPI.

Registra-se que outros países contam com uma estrutura organizada de mediação para resolver as disputas relacionadas aos direitos de propriedade intelectual (patentes, marcas, desenhos, direitos autorais, segredos comerciais e assuntos

comerciais relacionados). É o caso, por exemplo, do Reino Unido com seus escritórios de Propriedade Intelectual (IPO, 2019), empregando mediadores credenciados e qualificados para mediar especificamente essas questões, bem como de Israel, que conta com o serviço no Escritório de Patentes Israelense (ILPO, 2019). Outros organismos também têm órgãos de mediação focados em transferência de tecnologia e propriedade intelectual, por exemplo, nas universidades na República Checa (TBU, 2019), associações no Brasil (ABPI, 2019), e o programa Horizonte 2020 da Europa (H2020, 2019).

Exemplo de Dinâmica de Negociação

No caso de aplicar essa metodologia com fins didáticos, recomenda-se que a turma se divida em grupos. Feito isso, as equipes devem decidir entre si quais representarão o papel da universidade que deverá vender uma tecnologia e quais grupos representarão a empresa interessada em adquirir essa tecnologia.

Para que essa negociação ocorra, é necessário que os grupos detenham em mãos informações sobre a mesma tecnologia, seja em forma de um Canvas de Negócio criado pelos alunos, seja uma patente. Pode ser o caso de eles criarem esse material em sala de aula, como forma de praticar suas habilidades, mas o importante é que todos estejam familiarizados com o produto a ser discutido. Dessa maneira, cada grupo preencherá todo o item 5, *Plano financeiro*, da planilha do Plano de Negócio (SEBRAE, 2018b).

Os grupos devem, então, se juntar em pares, uma pessoa da academia com uma pessoa da empresa, os quais deverão realizar um *role play* de negociação de transferência de tecnologia. O objetivo da atividade é os alunos vivenciarem pontos relevantes

do que foi visto no capítulo até agora, como: o que está sendo negociado, o que não é negociável, o que cada parte quer da outra, valor, forma de pagamento, incluindo *royalties*, até que cheguem a um acordo comparando os planos financeiros e criando um novo em comum. Se for interesse da turma ou no caso de ter muitos juristas, eles podem também redigir um contrato.

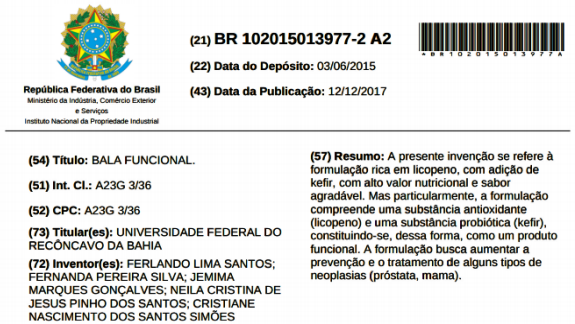
Assim que eles finalizarem o plano financeiro, eles deverão preparar uma apresentação final, contendo as principais informações sobre a negociação e uma matriz FOFA, que deverá ser criada em conjunto, ressaltando os pontos fortes e fracos sobre o produto, que, por fim, será apresentada ao professor e aos demais alunos.

A seguir vamos detalhar como essa dinâmica foi aplicada na turma de Transferência de Tecnologia 2018.2 no ponto focal UFBA. E, apesar de a turma ter sido dividida em quatro grupos, cada um contendo quatro pessoas, para este capítulo apresentaremos o trabalho de somente um desses pares de grupo.

Dentro do grupo da academia, os alunos definiram as seguintes funções: coordenador do NIT, assessor financeiro, assessor jurídico e responsável técnico. Já o grupo da empresa dividiu as seguintes funções: diretor geral, diretor financeiro, assessor jurídico e responsável técnico. Essa distribuição de tarefas ajuda os alunos a se familiarizar com o produto, uma vez que focam em diferentes características

A proposta para negociar foi a transferência da tecnologia *Bala Funcional* (Figura 2) depositada como patente no Brasil (SANTOS *et al.*, 2015).

Figura 2 – Folha de Rosto da Patente trabalhada na sala de aula



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102015013977-2 A2

(22) Data do Depósito: 03/06/2015

(43) Data da Publicação: 12/12/2017

(54) Título: BALA FUNCIONAL.

(51) Int. Cl.: A23G 3/36

(52) CPC: A23G 3/36

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA

(72) Inventor(es): FERLANDO LIMA SANTOS; FERNANDA PEREIRA SILVA; JEMIMA MARQUES GONÇALVES; NEILA CRISTINA DE JESUS PINHO DOS SANTOS; CRISTIANE NASCIMENTO DOS SANTOS SIMÕES

(57) Resumo: A presente invenção se refere à formulação rica em licopeno, com adição de kefir, com alto valor nutricional e sabor agradável. Mas particularmente, a formulação compreende uma substância antioxidante (licopeno) e uma substância probiótica (kefir), constituindo-se, dessa forma, como um produto funcional. A formulação busca aumentar a prevenção e o tratamento de alguns tipos de neoplasias (próstata, mama).

Fonte: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (2018)

Após lerem e analisarem o documento de patente depositado, os alunos criaram um Modelo de Negócio do tipo Canvas (Figura 3) e preencheram o item 5, *Plano financeiro da planilha do Plano de Negócio,* do Sebrae (2018b). Os aspectos mais comuns de divergência são o preço do produto final, por exemplo, no caso da bala funcional (SANTOS *et al.*, 2015), a faixa de preços depende muito de como o modelo de negócio é estruturado, se é em atacado ou varejo, rede de distribuição, se é em embalagens de luxo ou embalagens mais simples, e da faixa de consumidor e do local onde o produto será comercializado.

Figura 3 – Canvas de Negócio criado pelos alunos

Rede de Parceiros	Atividades Chave	Proposta de Valor	Relacionamento com Clientes	Segmentos de Clientes
Redes de Supermercados Lojas de produtos naturais Fornecedores de Matéria Prima CEASA	Distribuição do produto em diversos pontos comerciais, tornando o mais acessível ao consumidor final. Buscar meios de garantir a matéria prima sem interferir na qualidade do produto. **Recursos Chave** Aquisição de matéria prima inicial. Pessoal capacitado para produção. Adequação da planta industrial de produção.	Oferecer um produto natural, rico em compostos com alto potencial de prevenção de neoplasias, com funções terapêuticas, bem como garantir ao seguimento comercial um produto capaz de atender a expectativa dos seus clientes.	Produto de qualidade com garantia de entrega em prazos estabelecidos. Facilidade de comunicação com a empresa, em qualquer problema que ocorrer através de um SAC bem elaborado e de permanência. **Canais de Distribuição** Inicialmente, propaganda em rádio, TV e mídias sociais, jornais, etc. Depois, divulgação em feiras de produtos naturais, medicinais e alimentícias. Oferecimento de amostras grátis em estabelecimentos comerciais e voltados para saúde.	Supermercados Farmácias Lojas de Produtos Naturais Clínicas Consultórios Médicos Lojas de Suplemento Pessoas Físicas fidelizadas a produtos naturais
Estrutura de Custos			**Fluxo de Receitas**	
Custos com matéria prima. Custos com tributação. Custos com mão de obra e instalação.			Pretensão de vendas em atacado com limite mínimo de vendas. Venda por representantes.	

Fonte: Elaborada pelos autores deste capítulo

Em seguida, os grupos fizeram o *role play*, onde foi negociada a transferência de titularidade da patente da bala e a transferência de *know how* no caso de novos desenvolvimentos. Os grupos discutiram o valor da patente, o tipo e o percentual dos *royalties*. Após chegarem a um acordo, os grupos prepararam uma matriz FOFA (Figura 4) e a apresentação para a turma quando mostraram os resultados e partilharam suas dificuldades e sucessos, desse modo, enriquecendo mais ainda a formação dos membros das equipes.

Figura 4 – Matriz FOFA da Bala Funcional criada pelos alunos

Fonte: Elaborada pelos autores deste capítulo

Os pontos mais relevantes da apresentação final dos alunos foram:

O que está sendo proposto: transferência de titularidade de patente e *kwon how* e obtenção de *royalties* sob a venda da bala funcional.

O que será entregue: produto finalizado apto para a produção em larga escala.

Objeto da negociação (o que é permitido fazer com a tecnologia?): foi traçado um acordo de exclusividade, com direito de modificação e melhoramento (qualquer modificação ou melhoria deverá ser comunicada ao licenciador via ata de reunião), não será permitida a transferência de direito de exploração da patente para terceiros.

Atualizações e manutenção: será facultada a transferência de *know how* no caso de novos desenvolvimentos, contanto que as partes envolvidas estejam de acordo com as condições de licenciamento. Não será permitido o sublicenciamento (se for o caso com *royalties* mais altos). Treinamento e consultorias deverão ocorrer nas instalações da unidade industrial.

Royalties: os *royalties* serão de 13,5% sob o faturamento líquido das vendas do produto a partir do 8º mês de comercialização da bala, deverão ser pagos pela licenciada no dia 5 de cada mês. No caso de atraso, será cobrada uma multa de 5% do valor devido e feita a correção pelo IGPM. No caso de atraso ou da não comercialização do produto no prazo estipulado, serão cobrados *royalties* mínimos de 5% sob o valor de aquisição da patente.

Comercialização do produto: a bala será vendida em pacotes contendo 20 unidades cada, pelo valor de R$ 20,00.

O Quadro 3 mostra as propostas de cada parte e o que foi acordado após a negociação. O Quadro 4 mostra a lucratividade anual listando o demonstrativo de resultados do plano financeiro acordado entre as partes.

Quadro 3 – Sinopse das propostas de cada parte e o que foi acordado após a negociação

Proposta de empresa	Proposta do NIT	Acordo de TT
Licenciamento exclusivo da patente.	Licenciamento exclusivo da patente.	Licenciamento exclusivo da patente.
Royalties de 13,5% sobre as vendas líquidas.	*Royalties* de 13,5% sobre as vendas brutas.	*Royalties* de 13,5% sobre o lucro líquido.
Taxa de acesso à tecnologia (pagamento inicial) de R$ 100.000,00.	Taxa de acesso à tecnologia (pagamento inicial) de R$123.000,00.	Taxa de acesso à tecnologia (pagamento inicial) de R$ 115.000,00.
Não foi proposto.	Treinamentos e consultorias e *know how*.	Treinamentos e consultorias e *know how*.

Fonte: Elaborado pelos autores deste capítulo

Quadro 4 – Lucratividade anual com demonstrativo de resultados do plano financeiro acordado entre as partes

LUCRATIVIDADE ANUAL

5. PLANO FINANCEIRO

5.13. DEMONSTRATIVO DE RESULTADOS

DISCRIMINAÇÃO	MENSAL	ANUAL	%
1. RECEITA TOTAL	**1.500.000,00**	**18.000.000,00**	**100,00**
1.1-Vendas	1.500.000,00	18.000.000,00	100%
2. CUSTOS VARIÁVEIS TOTAIS	**606.735,00**	**7.280.820,00**	**40,45%**
2.1-Mão-de-obra + encargos	172.800,00	2.073.600,00	11,52%
2.2-Mat. Prima, Mat. Sec. e Mat. de Embalagem	1.425,00	17.100,00	0,10%
2.3-PIS/COFINS/CSSL	120.000,00	1.440.000,00	8,00%
2.4-ICMS	255.000,00	3.060.000,00	17,00%
2.5-ISS			
2.6-Comissões sobre vendas	45.000,00	540.000,00	3,00%
2.7-Outros	12.510,00	150.120,00	0,83%
3. MARGEM DE CONTRUIBUIÇÃO	**893.265,00**	**10.719.180,00**	**59,55%**
4. CUSTOS FIXOS TOTAIS	**124.895,20**	**1.498.742,42**	**8,33%**
4.1-Mão-de-Obra + Encargos	112.320,00	1.347.840,00	7,49%
4.2-Retirada dos Sócios (Pró-Labore)	2.500,00	30.000,00	0,17%
4.3-Água	800,00	9.600,00	0,05%
4.4-Luz	2.200,00	26.400,00	0,15%
4.5-Telefone	960,00	11.520,00	0,06%
4.6-Contador	760,00	9.120,00	0,05%
4.7-Combustíveis e lubrificantes	1.100,00	13.200,00	0,07%
4.8-Material de Expediente e Consumo	600,00	7.200,00	0,04%
4.9-Propaganda e publicidade	2.000,00	24.000,00	0,13%
4.10-Depreciação	312,50	3.750,00	0,02%
4.11-Seguro	31,25	375,00	0,00%
4.12-Manutenção	62,50	750,00	0,00%
4.13-Outros	1.248,95	14.987,42	0,08%
5. RESULTADO OPERACIONAL (lucro ou prejuízo)	**768.369,80**	**9.220.437,58**	**51,22%**

DOCENT 30 de novembro de 2018 15

Fonte: Elaborado pelos autores deste capítulo

Considerações Finais

Este capítulo mostrou as etapas básicas de uma negociação de forma didática, com o intuito de introduzir os leitores nesse tema. É um capítulo que faz parte dos livros da *Série Transferência de Tecnologia da Coleção PROFNIT*. Recomenda-se também a leitura dos capítulos que abordam:

a) Valoração de tecnologia, de Frey *et al.* (2019);
b) Gestão de projetos de inovação, de Martin *et al.* (2019);
c) Vantagens Econômicas da Transferência de Tecnologia, de Quintella *et al.* (2019).

O sucesso da transferência de tecnologia de ICTs para empresas, muitas vezes, fica prejudicado devido à falta de habilidade das partes em encontrar um ponto comum, no qual se alcance o ganha-ganha.

A mediação tem sido apontada como alternativa na resolução de conflitos nos processos de transferência de tecnologia, apresentando vantagens em relação ao litígio jurídico, como: agilidade, desconsideração das assimetrias normativas, etc. Esse meio de conciliação é recomendado principalmente em relações internacionais.

Os exemplos de dinâmicas de negociação apresentados são ilustrativos, mas eles contribuem à medida que são resultantes de casos reais de negociação. Destaca-se que cada transferência de tecnologia pode demandar uma estratégia diferente, levando em consideração que cada organização tem o seu próprio modelo de negócio.

Referências

ABPI – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. **Mediação**. [2019]. Disponível em: http://www.abpi.org.br/noticias.asp?ativo=True&linguagem=Portugu%EAs&Secao=Not%EDcias%20da%20ABPI&subsecao=Informativo&id=438. Acesso em: 5 mar. 2019.

ARAÚJO, A. C. *et al*. Método Prático para Transferência de Tecnologia em Instituições de Ensino Superior. *In*: RUSSO, Suzana Leitão. (org.). **Rede NIT NE**: textos de referência em Inovação Tecnológica & Empreendedorismo. 1. ed. Aracaju, SE: Associação Acadêmica de Propriedade Intelectual, 2017. v. 1. p. 243-266. Disponível em: http://api.org.br/wp-content/uploads/2017/11/Livro-Rede-NIT.pdf. Acesso em: 7 out. 2018.

AREAS, P. O.; FREY, I. A. O que é permitido fazer com a tecnologia? *In*: FREY, Irineu Afonso; TONHOLO, Josealdo; QUINTELLA, Cristina M. (org.). **Conceitos e Aplicações de Transferência de Tecnologia**. 1. ed. Salvador, BA: Editora do Instituto Federal da Bahia (EDIFBA), 2019. v. 1. p. 44-102. Disponível em: http://www.profnit.org.br/pt/livros-profnit/. Acesso em: 5 mar. 2019.

BAKKE, Kjersti. **Technology readiness levels use and understanding**. [*S.l.*]: College South-East Norway. 2017. Disponível em: https://brage.bibsys.no/xmlui/bitstream/handle/11250/2452831/Master2017Bakke.pdf?sequence=1&gt. Acesso em: 30 jun. 2018.

BARROS FILHO, M. M. L.; CARVALHO, T. V. Contratos de Transferência de Tecnologia e Registro no INPI. *In*: FREY,

Irineu Afonso; TONHOLO, Josealdo; QUINTELLA, Cristina M. (org.). **Conceitos e Aplicações de Transferência de Tecnologia**. 1. ed. Salvador, BA: Editora do Instituto Federal da Bahia (EDIFBA), 2019. v. 1. p. 223-259. Disponível em: http://www.profnit.org.br/pt/livros-profnit/. Acesso em: 12 jun. 2019.

CONSELHO EMPRESARIAL DO ENTREDOURO E VOUGA. **Técnicas de Redação**. [2016]. Disponível em: http://www.prologbr.com.br/arquivos/documentos/tecnicas_negociacao.pdf. Acesso em: 17 jul. 2016.

DOE. **Technology Readiness Assessment Guide (DOE G 413.3-4**). United States Department of Energy, Office of Management, [S.l.], Sep 15, 2011. Acesso em: 3 ago. 2017.

FIORELLI, José Osmir *et al*. **Mediação e solução de conflitos**: teoria e prática. São Paulo: Atlas, 2008.

H2020 – **Mediação na Europa**. [2019]. Disponível em: https://cordis.europa.eu/project/rcn/81443/factsheet/en. Acesso em: 5 mar. 2019.

ILPO – **Mediação**. [2019]. Disponível em: https://www.justice.gov.il/En/Units/ILPO/Cooperation/Pages/Wipo-Mediation.aspx. Acesso em: 5 mar. 2019.

INPI – INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. **Resolução PR n. 84 de 11/04/2013**. Institui o Regulamento de Mediação do INPI. Disponível em: http://www.inpi.gov.br/legislacao-1/resolucao_84-2013_-_regulamento_mediacao_final_0.pdf. Acesso em: 5 mar. 2019.

IPO – **Mediação**. [2019]. Disponível em: https://www.gov.uk/guidance/intellectual-property-mediation. Acesso em: 5 mar. 2019.

NASA. **The TRL scale as a Research & Innovation Policy Tool**. EARTO Recommendations. 30 de abril de 2014. Disponível em: www.hq.nasa.gov/office/codeq/trl. Acesso em: 3 ago. 2017.

OMPI – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. **Mediação**. [2019]. Disponível em: https://www.wipo.int/amc/en/index.html. Acesso em: 5 mar. 2019.

PAIXÃO, A. E.; SILVA, S. C. Noções de elaboração de projetos de PD&I. *In*: RUSSO, Suzana Leitão *et al.* (org.). **Rede NIT NE**: textos de referência em Inovação Tecnológica & Empreendedorismo. 1. ed. Aracaju, SE: Associação Acadêmica de Propriedade Intelectual, 2017. v. 1. p. 11-30. Disponível em: http://api.org.br/wp-content/uploads/2017/11/Livro-Rede-NIT.pdf. Acesso em: 7 out. 2018.

QUINTELLA, C. M. *et al.* Busca de Anterioridade. *In*: RIBEIRO, Núbia Moura. (org.). **Prospecção Tecnológica**. 1. ed. Salvador, BA: Editora do Instituto Federal da Bahia (EDIFBA), 2018. v. 1. p. 109-140. Disponível em: http://www.profnit.org.br/pt/livros-profnit/. Acesso em: 7 out. 2018.

QUINTELLA, C. M. *et al.* Glossário de Propriedade Intelectual (PI) e Transferência de Tecnologia (TT). *In*: V ENCONTRO ACADÊMICO DE PROPRIEDADE INTELECTUAL, INOVAÇÃO E DESENVOLVIMENTO, 2012, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. **Anais do V Encontro**

Acadêmico de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento. Rio de Janeiro, RJ, Brasil: Academia do Instituto Nacional de Propriedade Industrial, 2012. v. V. p. 1-16.

QUINTELLA, C. M.; TEODORO, A. F. O.; FREY, A. F. Vantagens Econômicas da Transferência de Tecnologia. *In*: FREY, Irineu Afonso; TONHOLO, Josealdo; QUINTELLA, Cristina M. (org.). **Conceitos e Aplicações de Transferência de Tecnologia**. 1. ed. Salvador, BA: Editora do Instituto Federal da Bahia (EDIFBA), 2019. v. 1. p. 103-138. Disponível em: http://www.profnit.org.br/pt/livros-profnit/. Acesso em: 5 mar. 2019.

QUINTELLA, C. M. *et al.* Valoração de ativos de propriedade intelectual. *In*: FREY, Irineu Afonso; TONHOLO, Josealdo; QUINTELLA, Cristina M. (org.). **Conceitos e Aplicações de Transferência de Tecnologia**. 1. ed. Salvador, BA: Editora do Instituto Federal da Bahia (EDIFBA), 2019. v. 1. p. 225-242. Disponível em: http://www.profnit.org.br/pt/livros-profnit/. Acesso em: 5 mar. 2019.

QUINTELLA, C. M.; TORRES, E. A. **Gestão e Comercialização de Tecnologia: capacitação de inovação tecnológica para empresários**. 1. ed. Aracaju, SE: Editora da UFS, 2011. v. 1, p. 139-178. Disponível em: http://api.org.br/publicacoes/capacite-1-capacitacao-em-inovacao-tecnologica-para-empresarios/. Acesso em: 7 out. 2018.

RUSSO, S. L.; ALMEIDA, G. O.; CARVALHO, T. C. Contrato de tecnologia em propriedade intelectual. *In*: RUSSO, Suzana Leitão *et al.*. (org.). **Rede NIT NE**: textos de referência em

Inovação Tecnológica & Empreendedorismo. 1. ed. Aracaju, SE: Associação Acadêmica de Propriedade Intelectual, 2017. v. 1. p. 211-224. Disponível em: http://api.org.br/wp-content/uploads/2017/11/Livro-Rede-NIT.pdf. Acesso em: 7 out2018.

SANTOS, F. L. *et al.* (Inventores). **Bala Funcional**. Bahia: Universidade Federal do Recôncavo da Bahia. Patente Brasil BR 102015013977-2. 2015.

SEBRAE – SERVIÇO BRASILEIRO DE APOIO ÀS MICRO E PEQUENAS EMPRESAS. **Matriz FOFA**. 2018a. Disponível em: http://www.sebrae.com.br/sites/PortalSebrae/artigos/use-a-matriz-fofa-para-corrigir-deficiencias-e-melhorar-a-empresa,9cd2798be83ea410VgnVCM2000003c74010aRCRD. Acesso em: 6 out. 2018.

SEBRAE – SERVIÇO BRASILEIRO DE APOIO ÀS MICRO E PEQUENAS EMPRESAS. **Planilha Excel de Plano de Negócios CANVAS**. 2018b. Disponível em: https://sebraepr.zendesk.com/hc/pt-br/articles/360000463367-Plano-de-Neg%C3%B3cios-2018-Planilha-excel. Acesso em: 7 out. 2018.

SILVA, L. A. M. G. **Mediação de conflitos**. São Paulo: Atlas, 2013.

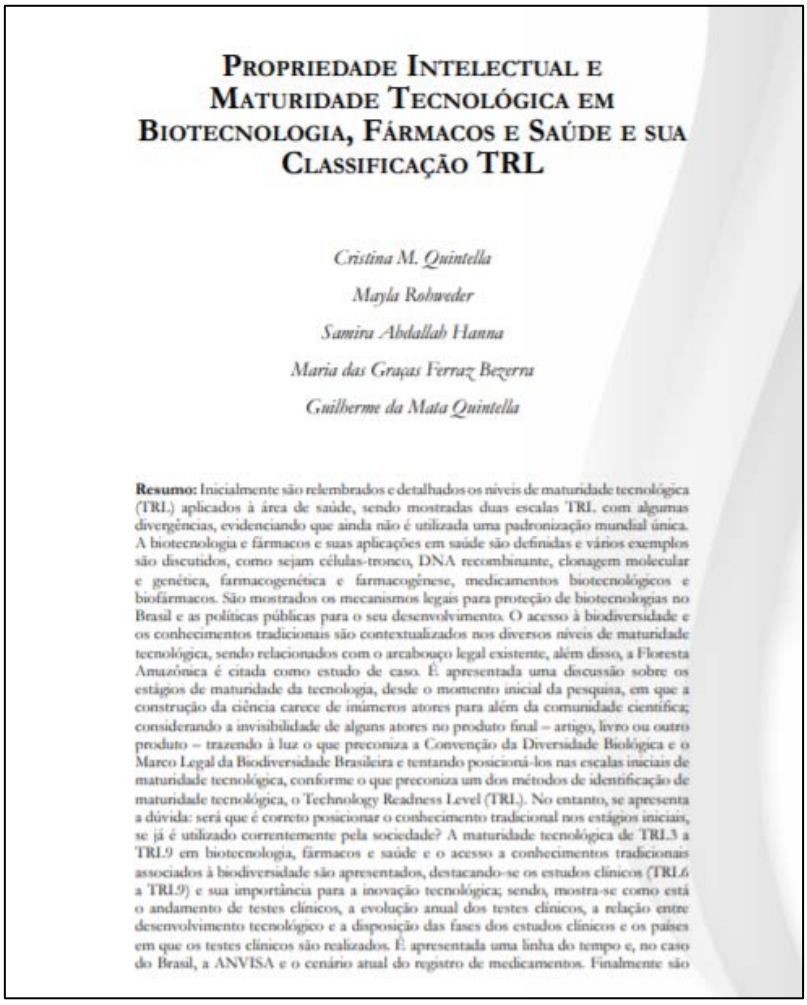
SUZART, V. P.; EMBIRUÇU, M.; QUINTELLA, C. M. **A importância dos contratos de transferência de tecnologia nas ICTs**. 1. ed. [*S.l.*]: Saarbrucken, Deutschland/Nie: Novas Edições Acadêmicas, 2016. v. 1. 284p. Disponível em: https://www.nea-edicoes.com/catalog/details/store/es/book/978-3-8417-2387-1/a-import%C3%A2ncia-dos-contratos-de-transfer%C3%AAncia-de-tecnologia-nas-icts?search=suzart. Acesso em: 7 out. 2018.

TBU – TOMAS BATA UNIVERSITY IN ZLÍN. **Mediação**. [2019]. Disponível em: https://uni.utb.cz/en/structure/technology-transfer-centre/. Acesso em: 5 mar. 2019.

WARAT, Luis Alberto. **Surfando na pororoca**: o ofício do mediador. Florianópolis: Fundação Boiteux, 2004.

APÊNDICE 5 – CAPÍTULO PUBLICADO DA COLEÇÃO DE LIVROS DO PROFNIT: *PROPRIEDADE INTELECTUAL E MATURIDADE TECNOLÓGICA EM BIOTECNOLOGIA, FÁRMACOS E SAÚDE E SUA CLASSIFICAÇÃO TRL*

Dado o tamanho do arquivo, será enviado num arquivo separado, para que o texto dissertativo não seja grande demais. A página inicial é:



PROPRIEDADE INTELECTUAL E MATURIDADE TECNOLÓGICA EM BIOTECNOLOGIA, FÁRMACOS E SAÚDE E SUA CLASSIFICAÇÃO TRL

Cristina M. Quintella
Mayla Rohweder
Samira Abdallah Hanna
Maria das Graças Ferraz Bezerra
Guilherme da Mata Quintella

Resumo: Inicialmente são relembrados e detalhados os níveis de maturidade tecnológica (TRL) aplicados à área de saúde, sendo mostradas duas escalas TRL com algumas divergências, evidenciando que ainda não é utilizada uma padronização mundial única. A biotecnologia e fármacos e suas aplicações em saúde são definidas e vários exemplos são discutidos, como sejam células-tronco, DNA recombinante, clonagem molecular e genética, farmacogenética e farmacogênese, medicamentos biotecnológicos e biofármacos. São mostrados os mecanismos legais para proteção de biotecnologias no Brasil e as políticas públicas para o seu desenvolvimento. O acesso à biodiversidade e os conhecimentos tradicionais são contextualizados nos diversos níveis de maturidade tecnológica, sendo relacionados com o arcabouço legal existente, além disso, a Floresta Amazônica é citada como estudo de caso. É apresentada uma discussão sobre os estágios de maturidade da tecnologia, desde o momento inicial da pesquisa, em que a construção da ciência carece de inúmeros atores para além da comunidade científica; considerando a invisibilidade de alguns atores no produto final – artigo, livro ou outro produto – trazendo à luz o que preconiza a Convenção da Diversidade Biológica e o Marco Legal da Biodiversidade Brasileira e tentando posicioná-los nas escalas iniciais de maturidade tecnológica, conforme o que preconiza um dos métodos de identificação de maturidade tecnológica, o Technology Readness Level (TRL). No entanto, se apresenta a dúvida: será que é correto posicionar o conhecimento tradicional nos estágios iniciais, se já é utilizado corretamente pela sociedade? A maturidade tecnológica de TRL3 a TRL9 em biotecnologia, fármacos e saúde e o acesso a conhecimentos tradicionais associados à biodiversidade são apresentados, destacando-se os estudos clínicos (TRL6 a TRL9) e sua importância para a inovação tecnológica; sendo, mostra-se como está o andamento de testes clínicos, a evolução anual dos testes clínicos, a relação entre desenvolvimento tecnológico e a disposição das fases dos estudos clínicos e os países em que os testes clínicos são realizados. É apresentada uma linha do tempo e, no caso do Brasil, a ANVISA e o cenário atual do registro de medicamentos. Finalmente são

Fonte: QUINTELLA, C. M.; ROHWEDER, MAYLA ; HANNA, S. A. ; BEZERRA, M. G. F. ; QUINTELLA, GUILHERME DA MATA . Propriedade Intelectual e Maturidade Tecnológica em Biotecnologia, Fármacos e Saúde e sua Classificação TRL. In: Elias Ramos de Souza. (Org.). **Políticas Públicas de Ciência, Tecnologia e Inovação e o Estado Brasileiro (POL).** 1ed.Salvador, BA, Brasil: Editora do Instituto Federal da Bahia, 2019, v. 2, p. 117-194.

Propriedade Intelectual e Maturidade Tecnológica em Biotecnologia, Fármacos e Saúde e sua Classificação TRL

Cristina M. Quintella

Mayla Rohweder

Samira Abdallah Hanna

Maria das Graças Ferraz Bezerra

Guilherme da Mata Quintella

Resumo: Inicialmente são relembrados e detalhados os níveis de maturidade tecnológica (TRL) aplicados à área de saúde, sendo mostradas duas escalas TRL com algumas divergências, evidenciando que ainda não é utilizada uma padronização mundial única. A biotecnologia e fármacos e suas aplicações em saúde são definidas e vários exemplos são discutidos, como sejam células-tronco, DNA recombinante, clonagem molecular e genética, farmacogenética e farmacogênese, medicamentos biotecnológicos e biofármacos. São mostrados os mecanismos legais para proteção de biotecnologias no Brasil e as políticas públicas para o seu desenvolvimento. O acesso à biodiversidade e os conhecimentos tradicionais são contextualizados nos diversos níveis de maturidade tecnológica, sendo relacionados com o arcabouço legal existente, além disso, a Floresta Amazônica é citada como estudo de caso. É apresentada uma discussão sobre os estágios de maturidade da tecnologia, desde o momento inicial da pesquisa, em que a construção da ciência carece de inúmeros atores para além da comunidade científica; considerando a invisibilidade de alguns atores no produto final – artigo, livro ou outro produto – trazendo à luz o que preconiza a Convenção da Diversidade Biológica e o Marco Legal da Biodiversidade Brasileira e tentando posicioná-los nas escalas iniciais de maturidade tecnológica, conforme o que preconiza um dos métodos de identificação de maturidade tecnológica, o Technology Readness Level (TRL). No entanto, se apresenta a dúvida: será que é correto posicionar o conhecimento tradicional nos estágios iniciais, se já é utilizado correntemente pela sociedade? A maturidade tecnológica de TRL3 a TRL9 em biotecnologia, fármacos e saúde e o acesso a conhecimentos tradicionais associados à biodiversidade são apresentados, destacando-se os estudos clínicos (TRL6 a TRL9) e sua importância para a inovação tecnológica; sendo, mostra-se como está o andamento de testes clínicos, a evolução anual dos testes clínicos, a relação entre desenvolvimento tecnológico e a disposição das fases dos estudos clínicos e os países em que os testes clínicos são realizados. É apresentada uma linha do tempo e, no caso do Brasil, a ANVISA e o cenário atual do registro de medicamentos. Finalmente são

apresentados os conceitos básicos de quebra de patente e de licenciamento compulsório, suas limitações, legislação aplicável, requerimento de licenciamento compulsório por particulares e por parte do poder executivo federal.

Abstract: Initially the concepts of technological readiness level (TRL) applied to the health are recalled and detailed, being shown two TRL scales with some divergences, evidencing that a single world standardization is not yet used. Biotechnology and pharmaceuticals and their applications in health are defined and several examples are discussed, such as stem cells, recombinant DNA, molecular cloning and genetics, pharmacogenetics and pharmacogenesis, biotechnology drugs, and biopharmaceuticals. Legal mechanisms for protection of biotechnology in Brazil and public policies for its development are shown. Access to biodiversity and traditional knowledge is contextualized in the various levels of TRL, being related to the existing legal framework and the Amazon Forest is cited as a case study. A discussion ofT RL is presented, from the initial moment of the research, where the construction of science lacks numerous actors beyond the scientific community; to consider the invisibility of some actors in the final product - article, book or other product - bringing to light the Convention on Biological Diversity and the Legal Framework of Brazilian Biodiversity and trying to position them in the initial stages of technological maturity, according to what advocates one TRL. However, the question arises: is it really in the initial stages if it is already being used by society? The TRL3 to TRL9 in biotechnology, pharmaceuticals and health, and access to traditional knowledge and biodiversity is presented highlighting clinical studies (TRL6 to TRL9) and its importance for technological innovation, being shown how to know the progress of clinical trials, the annual evolution of clinical trials, the relationship between technological development and the arrangement of clinical trial phases and the countries where clinical trials are conducted. A timeline is presented and, in the case of Brazil, ANVISA and the current scenario of drug registration. Finally, the basic concepts of patent infringement and compulsory licensing, their limitations, applicable legislation, compulsory licensing by individuals and by the federal executive branch are presented.

TRL em Biotecnologia, Fármacos e Saúde

De acordo com TRL (2011), no caso das biotecnologias e tecnologias de fármacos com foco em saúde, se aplica, de modo genérico, a classificação TRL mais geral, que consiste em:

a) TRL1 – pesquisa básica ou testes preliminares de ideias: os princípios básicos da tecnologia são observados e relatados, mas ainda não se realizou pesquisa aplicada nem desenvolvimento.

b) TRL2 – pesquisa baseada num conceito tecnológico e/ou ideia de aplicação: foram observados alguns princípios básicos e iniciou-se a pesquisa e desenvolvimento, mas as aplicações ainda são especulativas.
c) TRL3 – pesquisa baseada num mínimo de resultados favoráveis (prova de conceito preliminar): prova de conceito preliminar da tecnologia, realizada em ambiente laboratorial, testes *in vitro*.
d) TRL4 – validação dos componentes da tecnologia em ambiente de laboratório: preparar a tecnologia para aumento de escala.
e) TRL5 – validação dos componentes da tecnologia em ambiente relevante: ensaios pré-clínicos no sector farmacêutico e deve-se prever como será o aumento de escala e escolher os parceiros adequados (empresas com condições de produção, etc.).
f) TRL6: demonstração da tecnologia em ambiente relevante: primeira fase de ensaios clínicos.
g) TRL7 – demonstração num ambiente operacional: segunda fase de ensaios clínicos.
h) TRL8 – sistema real completo e qualificado em ambiente operacional por meio de testes e demonstrações: terceira fase de ensaios clínicos.
i) TRL9 – Sistema real finalizado e qualificado por meio de operações com êxito: quarta fase de ensaios clínicos e encontra-se pronto para comercialização.

Ainda não existe um consenso único sobre exatamente qual TRL é o de pesquisa pré-clínica. Por exemplo, o Quadro 1 mostra o que ocorre em cada TRL no modelo do Parlamento do Reino Unido (UK, 2018).

Quadro 1 – Classificação de nível de prontidão tecnológica (TRL) em relação ao tipo de atividade e de resultado a ser alcançado de acordo com o Parlamento do Reino Unido (UK)

TRL 1	TRL 2	TRL 3	TRL 4	TRL 5	TRL6	TRL 7	TRL 8	TRL 9
Ideia base	Conceito desenvolvido	Prova experimental de conceito	Processo validado em laboratório	Processo validado em equipamentos de produção	Capacidade de processo validada em equipamentos de produção	Capacidade validada economicamente	Capacidade validada ao longo de múltiplas partes	Capacidade validada em toda a gama de partes por longos períodos
Pesquisa básica		Pesquisa pré-clínica			Estudo fase I-Segurança	Estudo fase II-Eficácia	Estudo fase III-Multicentrico	Estudo fase IV-Farmacovigilância
Pesquisa		Desenvolvimento						Comercialização

Fonte: Adaptado de UK (2018)

Biotecnologia, Fármacos e Saúde

Os avanços biotecnológicos têm revolucionado diversos aspectos da vida humana e da relação do homem com a natureza. Na Saúde, a Biotecnologia pode levar à descoberta de novas formas de diagnosticar, tratar e prevenir doenças. Na agricultura, as etapas, que vão desde o plantio de sementes até os alimentos colocados na mesa, podem ser afetadas por essa área do conhecimento. Em relação ao meio ambiente, a Biotecnologia atua na recuperação do solo de áreas degradadas (biorremediação), e pode desvendar fontes mais novas e limpas de energia reciclável, novos métodos de detectar e tratar contaminações ambientais, além de desenvolver novos produtos e processos menos danosos ao ambiente em comparação aos que são atualmente utilizados. Na área industrial, são pesquisados métodos de utilização de microrganismos na produção de alimentos e bebidas, como laticínios, cerveja e vinho, na produção de álcool combustível, além das interfaces com a produção de fármacos e vacinas.

A biotecnologia e seus produtos percorrem um caminho no mercado global lado a lado com os produtos predominantemente clássicos e de seus usos na medicina, na agricultura, na indústria e no maior desafio da Humanidade, que é o uso sustentável da

biodiversidade. Na realidade, é justamente essa variedade de genes em animais, plantas e microrganismos de todos os tipos que representa o mais precioso bem para o futuro da biotecnologia moderna em serviço da espécie humana. A Biotecnologia muda o cotidiano e, em sua essência, visa ao benefício humano.

Como o assunto é relativamente novo e há muito desconhecimento a seu respeito, o texto discorre superficialmente sobre temas em biotecnologia em sua vertente moderna até chegar ao processo de desenvolvimento e de produção de biofármacos, dando subsídios para as reflexões sobre legislação e políticas.

O que é Biotecnologia em Fármacos e em Saúde?

O termo "Biotecnologia" pode soar futurista, mas é quase tão antigo quanto à própria civilização. A criação de animais iniciou-se há 10.000 anos para assegurar um fornecimento estável de alimentos e de roupas, assim como as práticas de cultivo de plantas e a obtenção de variedades melhoradas. O uso de processos biológicos que se utiliza de microrganismos teve início há aproximadamente 6.000 anos para produzir produtos alimentícios úteis, como pão, queijo, cerveja, e para preservar os produtos lácteos, ou seja, é uma atividade relacionada a processos biológicos e tecnologias (STRICKLAND, 2009).

Até a década de 1970, o termo biotecnologia era mais específico para os processos de desenvolvimento inteiramente experimentais destinados aos processamentos na indústria de alimentos e na agroindústria. Os primeiros agricultores selecionaram plantas particulares para cultivar e salvaram suas sementes para a estação seguinte. Ao longo dos anos, eles criaram as variedades de sementes com melhores rendimentos e aprenderam a como cultivá-las de forma mais eficiente por meio de técnicas de irrigação e controle de plantas daninhas.

O processo de escolher certas sementes para a expressão de determinadas características, assim como aprender a irrigar e a rodar as culturas culminou na gênese dos primeiros passos da biotecnologia (PEACOCK, 2010).

A expressão "biotecnologia clássica" comumente utilizada começou a ser substituída a partir da metade do século XX, à medida que as ramificações da ciência como física, química, engenharia, aplicativos de computador e tecnologia de informações ajudavam a revolucionar o desenvolvimento das ciências da vida, resultando na evolução e na consolidação da "biotecnologia moderna" (NAIR, 2007).

Ao contrário da clássica, a biotecnologia moderna opera em nível molecular da vida. É moderna pelo fato de as técnicas serem aplicadas principalmente às células e às moléculas com o aperfeiçoamento das técnicas de engenharia genética e bioinformática (McHUGHEN, 2007).

Cada elemento vivo na terra é constituído a partir de moléculas que são semelhantes, e não existe praticamente nenhuma diferença entre humanos, peixes, plantas, microrganismos e outros, em nível molecular. Apenas a codificação do ácido desoxirribonucleico (DNA) é diferente entre várias espécies e, em última análise, pela sua tradução, torna as coisas como elas são (STRICKLAND, 2009).

O termo biotecnologia para fins de entendimento pode ser dividido em dois: "bio" e "tecnologia", onde "bio" significa o uso de processos biológicos e "tecnologia" significa resolver problemas ou fazer produtos úteis (EFB, 2007). A biotecnologia é uma coleção de muitas tecnologias diferentes, uma área altamente multidisciplinar que envolve a contribuição de cientistas de vários campos como biologia, química, engenharia, estatística, matemática, tecnologia da informação, entre outras. Além de contribuições de especialistas financeiros, legais e gerenciais (ZAID, 2018).

O terreno tecnológico tem crescimento rápido, reconhecido por sua contribuição significativa para a pesquisa em ciências da vida como os setores agrícola, médico e farmacêutico. Para ter uma melhor compreensão das principais questões levantadas pela biotecnologia, é preciso compreender o que é biotecnologia e biociência. Ressalta-se que os conceitos e jargões usados com frequência em biotecnologia não são familiares para alguns especialistas.

A biotecnologia é um termo genérico que abrange várias técnicas de uso das propriedades dos organismos vivos para fabricar produtos ou prestar serviços. A Convenção sobre a Diversidade Biológica (CDB) define biotecnologia como:

> [...] qualquer aplicação tecnológica que utiliza sistemas biológicos, organismos vivos ou seus derivados, para fazer ou modificar produtos para uso específico. (ZAID, 2018, p. 41)

Essa definição inclui aplicações médicas e industriais e muitas das ferramentas e técnicas comuns utilizadas na agricultura e na produção de alimentos. De acordo com a definição da Comissão do *Codex Alimentarius* (CAC), que foi adaptada à definição do Protocolo de Cartagena sobre a Seção de Biossegurança, a biotecnologia moderna é definida como a aplicação de: i) Técnicas *in vitro* de ácido nucleico, incluindo ácido desoxirribonucleico recombinante (DNA) e a inserção direta de ácido nucleico nas células ou organelas; ou ii) Fusão de células para além da família taxonômica, que supera as barreiras naturais e fisiológicas reprodutivas ou de recombinação e que não são técnicas utilizadas na criação e seleção tradicionais (FSD, 2005).

As definições parecem ser bastante complicadas, no entanto, uma definição muito mais simples foi estabelecida pela Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE). A OCDE define biotecnologia como:

> A aplicação da ciência e tecnologia aos organismos vivos, bem como partes, seus produtos e modelos, para alterar materiais vivos ou não vivos para a produção de conhecimento, bens e serviços. (BEUZEKOM; ARUNDEL, 2009)

Neste capítulo pretende-se apresentar um panorama geral de conceitos e de terminologias comuns, que são utilizados em biotecnologia para melhor compreensão de questões legais, econômicas, de gestão, entre outras, relacionadas a dados de pesquisa e à Propriedade Intelectual com ênfase em saúde.

Cultura de Células-Tronco Embrionárias

Células-tronco de embriões possuem um imenso campo de pesquisa no setor. Uma célula-tronco embrionária pode ser transformada em qualquer tipo de célula, como células cerebrais, da pele, do fígado, e, ainda, pode se reproduzir. Como o nome "embrionária" sugere, as células-tronco são derivadas de embriões, inicialmente, utilizadas para a fertilização de embriões humanos *in vitro* (em clínicas de fertilização) e depois doados por consentimento para fins de pesquisa. Os embriões são tipicamente usados em pesquisas com células-tronco com poucos dias de idade e são microscópicas bolas de células chamadas de blastocistos (RYAN; O'UINN, 2011). Células-tronco embrionárias humanas são isoladas transferindo-se a massa celular interna em um meio de cultura rico em nutrientes. Ali, as células-tronco humanas se proliferam. Durante vários dias, as células da massa celular dividem-se e espalham-se por todo o recipiente. Os pesquisadores, em seguida, removem as células em crescimento e colocam em recipientes com meio de cultura novo, ampliando-se os números de células. Esse processo de repasse das células é denominado de subcultura e são repetidas várias vezes ao longo de muitos meses. Cada ciclo de subcultura é chamado de passagem (ALLISON, 2007).

As pesquisas com células-tronco embrionárias surgiram no início da década de 1980 nos EUA. A constatação da capacidade de transformação dessas células em variados tipos celulares mobilizou a comunidade científica em relação à aplicação terapêutica em humanos. No entanto, entraves éticos e legais vinculados ao uso de embriões criados para fins de reprodução assistida limitaram os avanços desse campo (RYAN; O'UINN, 2011).

Para iniciar uma linha de pesquisa com células-tronco, um embrião deve ser clonado ou destruído, isso levantou muitas questões éticas. Em um dos casos mais recentes, o Tribunal Distrital dos Estados Unidos, concedeu uma liminar preliminar para o Distrito de Colúmbia bloqueando a implementação da investigação sobre células estaminais embrionárias humanas financiada pelo governo federal (hESC) pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) (RYAN; O'UINN, 2011), essa decisão paralisou a área de pesquisa celular.

O desenvolvimento de pesquisas com células-tronco no Brasil teve início em 2001, com a criação do Instituto Milênio de Bioengenharia Tecidual, pelo Ministério da Ciência e Tecnologia. O objetivo desse instituto consiste no fortalecimento acadêmico e tecnológico de instituições brasileiras para produção de abordagens terapêuticas inovadoras, com uso de tecnologia celular para reparo de órgãos e tecidos.

Em março de 2005, foi aprovado pelo Congresso Nacional a Lei de Biossegurança, a ser citada posteriormente, que autorizou, para fins de pesquisa, o uso de células-tronco obtidas de embriões humanos. A decisão foi contestada naquele mesmo ano, com abertura de processo judicial. Por fim, em 2008, o Supremo Tribunal Federal aprovou a continuidade das pesquisas restritas à utilização de embriões congelados há três anos que seriam descartados por clínicas de fertilização *in vitro*.

Os esforços para consolidar esse campo de investigação propiciaram a formação da Rede Nacional de Terapia Celular, em 2008, por iniciativa do Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde, com apoio da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e da Organização Mundial da Saúde (OMS). Atualmente, a rede é formada por oito Centros de Tecnologia Celular, localizados em cinco estados brasileiros, além de 52 laboratórios selecionados pelo CNPq. A criação desses centros integra o projeto de fortalecimento da articulação entre pesquisas básicas e ensaios pré-clínicos e clínicos, mediante a estruturação de um espaço comum, no qual cientistas e médicos e ideias e produtos possam circular e interagir.

No entanto, são necessários mais debates, pesquisas e regulações políticas sobre o tema entre pesquisadores, cientistas e médicos, além da sociedade em geral. Os tratamentos com células-tronco ainda não integram o arsenal terapêutico clinicamente comprovado, pois são considerados experimentais pela comunidade científica. O uso de células-tronco permanece restrito a pesquisas clínicas, exceto no caso de transplantes de medula óssea. Entretanto, esse dado não é capaz de reduzir as expectativas em torno da possibilidade de, a médio prazo, transformar o conhecimento proveniente de ensaios clínicos em terapêuticas acessíveis nos serviços de atenção à saúde, visando à melhoria de diferentes quadros patológicos.

A produção de novos materiais coloca a urgência de novas regulações e de definição de parâmetros éticos frente à ausência de consenso internacional sobre o tema.

Tecnologia do DNA Recombinante

A biotecnologia do DNA recombinante é um dos marcos da biotecnologia. O DNA recombinante é produzido quando

os cientistas adicionam DNA ao genoma de um organismo para codificar uma nova característica ou alterar uma característica existente. Os experimentos de clonagem de Herbert Boyer, Stanley Cohen, Paul Berg e seus colegas, no início da década de 1970, culminaram na tecnologia de DNA recombinante (ALLISON, 2007). O termo DNA recombinante significa a junção ou recombinação de dois pedaços de DNA de duas espécies diferentes, envolvendo microrganismos (bactérias) na maioria dos casos.

A primeira substância de DNA recombinante foi a insulina humana sintética criada para tratar diabetes em bactérias *Escherichia coli*, hoje produzida em Manguinhos, na Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro, RJ (UNCTD, 2002). Em 2007, chegaram ao Rio de Janeiro a primeira remessa composta de 504 mil frascos de insulina recombinante importada da Ucrânia, parte do acordo de transferência de tecnologia firmado entre o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) da Fiocruz e o Instituto Indar para a produção de insulina brasileira. Dessa parceria, a partir de 2010, a Fiocruz passou a produzir os cristais de insulina, o princípio ativo do medicamento chamado NPH (Figura 1).

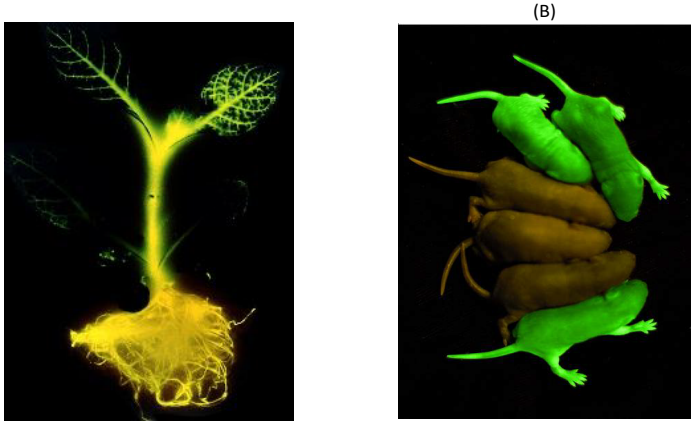
Figura 1 – Insulina Humana Recombinante – Produzida pela Farmanguinhos – Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ

Fonte: Agência Fiocruz de Notícias (2007)

A tecnologia de DNA recombinante permite que os cientistas alterem ou reorganizem a estrutura hereditária. O material hereditário nas células consiste em moléculas de DNA. O gene carrega o código genético do DNA e o processo celular permite a produção de RNA. A informação em uma molécula de RNA determina a ordem em que os aminoácidos serão organizados em cadeia formando a proteína celular (NAUMANN, 1987). Assim, uma modificação do código genético pode determinar se uma célula produzirá grandes ou pequenas quantidades de tais proteínas, assim como não produzir outras. A tecnologia recombinante pode ser usada para: produzir novos medicamentos e vacinas; fazer o tratamento de algumas doenças genéticas; melhorar agentes de controle biológico na agricultura; aumentar os rendimentos agrícolas; diminuir os custos de produção e a produção de características de alguns alimentos; melhorar o valor nutricional dos alimentos; produzir plásticos biodegradáveis; diminuir a poluição da água e do ar; retardar a deterioração dos alimentos; controlar as doenças virais; e inibir a inflamação. Alguns exemplos estão ilustrados na Figura 2.

Figura 2 – Exemplos de Animais e Vegetais Transgênicos

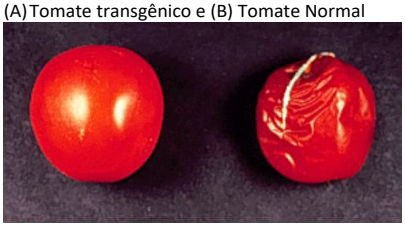
(A) (B)



(A) Planta de Tabaco Transgênica e (B) Camundongo transgênico: ambos contendo genes da Luciferase de Vagalumes

Em 2003, utilizando-se a mesma técnica, peixes da espécie Acará bandeira (*Ptherophyllum scalare*), apresentados em Twan, foram os primeiros animais geneticamente modificados, fosforescentes e que brilham sem a presença de luz negra.

(A) Tomate transgênico e (B) Tomate Normal



(B) Frutas modificadas (laranja + kiwui)

Fonte: Biotecnologia (2015), Imagens Google (2018), Incrível Club (2018) e Engenharia Genética (2018)

A primeira produção indiana comercializada utilizando-se a tecnologia do DNA recombinante foi *Shanvac-B*, uma vacina contra a Hepatite B, desenvolvida pela empresa indiana de biotecnologia Shantha Biotechnics em 1997 (MUELLER, 2007).

A tecnologia do DNA recombinante envolve Organismos Geneticamente Modificados (OGMs), que são organismos manipulados geneticamente para favorecer características desejadas. Eles possuem alteração em trecho(s) do genoma realizada por meio da tecnologia do DNA recombinante ou de engenharia genética. Na maioria deles, os OGMs são organismos transgênicos, mas não são sinônimos: todo transgênico é um OGM, mas nem todo OGM é um transgênico. Um organismo transgênico é um organismo que possui uma sequência de

DNA, ou parte do DNA de outro organismo, pode até ser de uma espécie diferente. Enquanto um OGM é um organismo que foi modificado geneticamente, mas que não recebeu nenhuma região de outro organismo. Por exemplo, uma bactéria pode ser modificada para expressar um gene bem mais vezes. Isso não quer dizer que ela seja uma bactéria transgênica, mas apenas um OGM, já que não foi necessário inserir material externo. Sempre há inserção de um DNA exógeno em um organismo, então, ele passa a ser transgênico (WADMAN, 2007).

Há muitas polêmicas que surgem com a questão dos transgênicos e estão diretamente relacionadas ao seu efeito na economia mundial. Países atualmente bem estabelecidos economicamente e que tiveram sua economia baseada nos avanços da chamada genética clássica são contra as inovações tecnológicas dos transgênicos. Na Europa, por exemplo, muitos países possuem uma agricultura familiar baseada em cultivares desenvolvidas durante séculos, por isso, esses países não têm condições de competir com aqueles que, além de possuir grandes extensões de terra, poderiam agora cultivar os transgênicos. Além disso, no espaço europeu estão muitas das empresas produtoras de herbicidas/pesticidas, que são naturalmente são peças importantes na aceitação ou não de variedades agrícolas que possam comprometer os seus negócios (ALLISON, 2007).

Por outro lado, o cultivo de transgênicos poderia reduzir o problema da fome, visto que aumentaria a produtividade de variadas culturas. Porém, estudos, inclusive o do ganhador do Prêmio Nobel de Economia, Amartya Sen, revelaram que o problema da fome não está ligado à escassez de alimentos ou à baixa produção, mas à injusta distribuição de alimentos em função da baixa renda das populações pobres.

Clonagem Molecular e Genética

A clonagem molecular ou genética é o processo de criar moléculas de DNA geneticamente idênticas. Ela fornece uma base para a revolução da biologia molecular e é uma ferramenta fundamental e essencial de pesquisa e desenvolvimento em biotecnologia. Virtualmente todas as aplicações em biotecnologia, desde a descoberta até o desenvolvimento de produção de culturas transgênicas, dependem da clonagem de genes.

A clonagem animal permitiu incorporar rapidamente melhorias em rebanhos de gado há mais de duas décadas. A clonagem animal tem o potencial de superar as limitações do ciclo normal de reprodução. Os primeiros experimentos de clonagem animal foram conduzidos na década de 1950, quando os biólogos Robert Briggs e Thomas King desenvolveram um método para transplante nuclear no sapo leopardo *Rana pipiens* (NAUMANN, 1987). Em 1997, Dolly, a ovelha clonada, trouxe a clonagem de animais para a consciência pública. Embora a produção de um clone animal não fosse um novo desenvolvimento, pensava-se que a clonagem de mamíferos, utilizando células somáticas adultas e a transferência nuclear, não seria possível até a clonagem de Dolly. Dolly foi considerada um avanço científico, não porque ela é um clone, mas porque a fonte do material genético usado para produzir a Dolly era de uma célula somática adulta (WADMAN, 2007).

Tecnologias de DNA recombinante em conjunto com a clonagem de animais fornecem excelentes modelos para o estudo de doenças genéticas, envelhecimento e câncer. No futuro, isso ajudará a descobrir drogas e outras formas de terapia, como terapia gênica e terapia celular.

Por outro lado, existe uma grande discórdia sobre esse assunto, uma vez que os seus efeitos no Homem, nos animais e na terra ainda não são conhecidos a longo prazo. Acredita-se que

poderão resultar irreversivelmente na poluição genética da vida, escrevendo outro capítulo da história da humanidade.

Farmacogenética e Farmacogênese

O campo da farmacogenética tem uma história que remonta à década de 1950. A farmacogenômica, a longo prazo, emergiu no final da década de 1990 e é frequentemente associada à aplicação de genômica na descoberta de drogas. Farmacogenética é uma área especializada de estudo sobre como as tendências genéticas hereditárias de uma pessoa interagem com medicamentos (HOPKINS, 2006).

A farmacogenética tem sido sugerida como a área da genética com alto potencial para fornecer benefícios de saúde pública. Os cientistas que trabalham nesse campo criam medicamentos e vacinas mais seguros e mais eficazes que sejam modificados para atender às estruturas de proteínas, de RNA e de DNA de um indivíduo (KAHN, 2007).

A farmacogenômica tenta adaptar os medicamentos às características genéticas de um indivíduo e auxilia no desenvolvimento de medicina personalizada na qual as diferenças entre os pacientes são reconhecidas e usadas para projetar e planejar tratamentos. A eficácia e a segurança de um medicamento variam frequentemente de uma pessoa para outra. Usando dados adquiridos em análises genéticas, é possível identificar diferenças que causam nos pacientes reações adversas a certos medicamentos ou que ajudam a identificar outros medicamentos que sejam mais adequados para o tratamento personalizado. Essa adaptação de terapêutica para a composição genética do paciente é conhecida como farmacogenômica, com ela pesquisadores e empresas farmacêuticas tentam desenvolver medicamentos adaptados farmacogenicamente (ANVISA, 2018a).

Como os Medicamentos Biotecnológicos se Diferem de Outros Medicamentos?

Um medicamento é uma substância terapêutica usada para tratar, prevenir ou curar doenças. O tipo mais conhecido de medicamento é um composto químico contido em uma forma farmacêutica sólida, semissólida, suspensão ou líquida, advindo de diversas tecnologias. A depender do medicamento, o uso pode ser tópico, via oral, ou injetável. Esse tipo de medicamento também é conhecido como uma molécula pequena porque o ingrediente ativo tem uma estrutura química e um tamanho pequeno em comparação com moléculas grandes e complexas como as proteínas, que podem ser manipuladas em laboratórios, como farmácias de manipulação ou nas industriais.

Nos últimos anos, a biotecnologia vem aumentando sua participação nos processos da indústria farmacêutica de forma bastante significativa na produção de fármacos, sendo estes considerados bem mais complexos quando comparados às drogas sintéticas. O nível de complexidade é atribuído devido à composição heterogênea dos componentes ativos, capazes de interagir com as proteínas do corpo humano. Outro detalhe complexo é a forma minuciosa que o processo requer em todas as etapas de formulação dos biofármacos, pois exige desde a mudança do código genético da célula que irá promover a produção da proteína desejada até o isolamento e a purificação para a obtenção do componente ativo.

Biofármacos

O desenvolvimento de medicamentos é um processo extremamente complexo e caro. De acordo com o Centro para o Estudo do Desenvolvimento de Medicamentos (Tufts Center for the Study of Drug Development) (TUFTS, 2018),

o desenvolvimento de alguns medicamentos pode levar aproximadamente 15 anos de pesquisa intensa, desde a ideia inicial até o produto final e o desenvolvimento, além disso, os custos geralmente excedem US$ 2 bilhões. Moléculas de massa molecular baixa são denominadas genericamente como drogas, enquanto as drogas de massa molecular alta, que são representadas por polímeros de nucleotídeos (RNA ou DNA) ou aminoácidos (peptídeos e proteínas), são chamadas biofarmacêuticas (CROMMELIN *et al.*, 2003).

Biofármacos são medicamentos produzidos por biotecnologia. Como citado anteriormente, a primeira substância aprovada para uso terapêutico brasileiro foi a insulina recombinante.

Os baseados em ácidos nucleicos, como RNA, vacinas de DNA e terapia gênica, são estratégias muito promissoras. No entanto, os protocolos clínicos foram aprovados apenas muito recentemente (COX; PLATT; ZHANG, 2015) e apenas alguns medicamentos baseados em ácidos nucleicos foram usados terapeuticamente até o momento (CHEN *et al.*, 2015), as revisões recentes abordaram o estado da arte dos ácidos nucleicos em terapias (DENG; WANG; CHOY, 2014).

Os métodos potencialmente controversos de produzir biofármacos envolvem organismos transgênicos, particularmente plantas e animais que foram geneticamente modificados para produzir drogas. Exemplos de Multinacionais Farmacêuticas com biofármacos no mercado brasileiro são: Abbott, Amgen, Pfizer e Jansen, essas empresas produzem biofármacos para tratamento de artrite reumatoide, usualmente de doentes crônicos que fazem uso contínuo de medicamentos; Genentech e BioGen produzem biofármacos para tratamento de linfomas e alguns tipos de metástases; Sanofi-Adventis produzem insulinas transgênicas, entre outras.

Para chegar ao mercado, são exigidos os testes clínicos que são realizados para avaliar a eficácia e a segurança dos medicamentos e de dispositivos médicos, essas são etapas fundamentais no desenvolvimento de novos medicamentos e tratamentos eficazes. As próprias empresas normalmente patrocinam e dão suporte aos testes clínicos em diversos países, permitindo a grande diversidade entre as pessoas que participam dessa importante pesquisa. O Quadro 2 demonstra as diferenças entre um fármaco tradicional e os biofármacos.

Quadro 2 – Principais Diferenças entre fármacos tradicionais e os biofármacos

Item	Fármacos Sintéticos	Fármacos Biológicos
Moléculas	Pequenas	Grandes
Estrutura	Simples	Complexas
Estabilidade	Estáveis	Instáveis
Caracterização	Simples e Completa	Complexa e Incompleta
Desenvolvimento	Previsível pelo conhecimento do processo químico com cópias idênticas	Variável, produzida por sistemas vivos, impossibilitando a produção de cópias idênticas
Imunogenicidade	Ocasional	Frequente
Patentes	Geralmente Única	Múltiplas

Fonte: Interfarma (2017)

Mecanismos Legais Existentes para a Proteção das Criações Intelectuais no Campo da Biotecnologia no Brasil

Há um arcabouço legal complexo para o controle e a minimização de riscos da prática de tecnologias, em laboratório

ou aplicadas ao meio ambiente, sendo aqui citadas algumas leis brasileiras importantes.

As tecnologias envolvendo elementos vivos são reguladas em vários países no mundo por um conjunto de leis, procedimentos ou diretivas específicas, não havendo um consenso mundial.

As normas de Biossegurança visam estudar, entender e tomar medidas para prevenir os efeitos adversos da moderna biotecnologia, sendo prioritário proteger a saúde humana, a animal e o meio ambiente para assegurar o avanço dos processos tecnológicos.

No Brasil, compete aos órgãos de fiscalização do Ministério da Saúde, da Agricultura e do Meio Ambiente a fiscalização e o monitoramento das atividades com Organismos Geneticamente Modificados (OGMs) e a emissão de registro de produtos que os contêm, a serem comercializados ou liberados no ambiente, conforme determina a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio)[1].

A Lei n. 8.974/1995 estabelece as diretrizes para o controle das atividades e de produtos originados pela tecnologia do DNA recombinante.

Especificamente, a Lei n. 10.196/2001 define que a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos dependerá da prévia anuência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

A Lei n. 11.105/2005 criou o Sistema Nacional de Biossegurança de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) e estabelece o Ministério da Saúde como um dos Órgãos e Entidades de Registro e Fiscalização (OERF), portanto, de acordo com o Marco Legal Brasileiro sobre OGM, publicado em

[1] Disponível em: www.ctnbio.gov.br.

2010, tal função caberá à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2018b).

O Decreto n. 5.991/2005, que regulamenta os dispositivos da Lei n. 11.105/2005, determina que compete à ANVISA a emissão das autorizações e registros e a fiscalização de produtos e atividades com OGM e seus derivados destinados a uso humano, farmacológico, domissanitário e áreas afins (BRASIL, 2005, art. 53), além de ser a autoridade competente para lavrar autos de infração, instaurar processo administrativo e indicar as penalidades cabíveis (BRASIL, 2005, art. 82).

As Resoluções Normativas (RN) emitidas pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), especialmente a RN n. 01/2006 e a RN n. 02/2006, subsidiam os órgãos fiscalizadores com regras, requisitos e procedimentos necessários para a prática laboratorial relacionada à pesquisa com OGM. O objetivo das ações de fiscalização é verificar a adequação das instituições detentoras de Certificado de Qualidade em Biossegurança (CQB) às exigências legais relacionados aos OGMs.

A ANVISA fiscaliza, prioritariamente, instituições com pesquisas cujo Nível de Biossegurança seja classificado como NB-2 e/ou NB-3; com CQB e protocolos de pesquisa ativos; com decisão técnica favorável da CTNBio (art. 39 do Decreto n. 5.591/2005) e que envolva OGM ou derivados destinados ao uso humano, resguardadas as competências dos demais órgãos de fiscalização, em especial do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 61/2016 da ANVISA atribuiu, entre outras competências, à Gerência de Laboratórios de Saúde Pública (GELAS/ANVISA) "[...] avaliar, fiscalizar, controlar e acompanhar as atividades laboratoriais em que se desenvolvam pesquisas envolvendo OGM". Para realização dessas atribuições, primeiramente define-se a instituição a ser

fiscalizada; coleta-se, junto à CTNBio e/ou à essa instituição, as informações para a fiscalização, como as linhas de pesquisa em desenvolvimento e o número de unidades operativas. Forma-se, então, a Equipe de Fiscalização, devendo conter, pelo menos, um servidor da GELAS/ANVISA ou, na impossibilidade disso, um fiscal com experiência em fiscalizações ou em manipulações de OGM.

A ANVISA comunicará à instituição, por ofício: a agenda e o respaldo legal para a fiscalização; o rol de documentos que serão avaliados e os integrantes da Equipe de Fiscalização. Após a inspeção, o Relatório de Fiscalização é enviado à instituição após 30 dias, a contar do retorno dos fiscais.

A atuação da equipe de fiscalização leva em consideração os aspectos estruturais e procedimentais do laboratório cujo foco é a observação das condições ambientais em que a pesquisa é desenvolvida e qual a efetividade das medidas de controle e contenção adotadas.

Com relação à clonagem, no Brasil é proibida a clonagem reprodutiva, somente o termo "clonagem terapêutica" é permitido para se referir à não reprodutiva, desde que seja com a finalidade de produção de células-tronco embrionárias para utilização terapêutica, explicitada no artigo 3º, capítulo XI da Lei n. 11.105/2005.

Em se tratando de produtos transgênicos, há legislação referente para a obrigatoriedade de indicar no rótulo da embalagem que contém ou foi fabricado a partir de ingrediente transgênico, pela Lei Federal n. 8.078/90. O consumidor tem direito de saber qual matéria-prima, corante ou conservante foi utilizado em determinado produto para que, assim, seja garantido a ele o direito de escolha sobre os alimentos em geral.

A Portaria n. 2.658/03 que o Ministério da Justiça publicou define que no rótulo dos produtos elaborados com ingrediente transgênico deve constar um símbolo, um triângulo com a letra T (Figura 3). E, finalmente, a Lei n. 13.243/16, Marco Legal da Ciência e Tecnologia, o Decreto n. 9.283, de 7 de fevereiro de 2018 que Regulamenta a Lei n. 10.973/2004 e a Lei n. 13.243/2016.

Figura 3 – Rótulo obrigatório para produtos elaborados utilizando-se organismo geneticamente modificado indicando ser transgênico

Fonte: Âmbito Jurídico (2018)

Especificamente, com relação aos fármacos, a indústria nacional começou a ter maior participação nas vendas com a regulamentação da lei dos genéricos (Lei n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999) e outras medidas concomitantes durante esse período, como a Política Nacional de Medicamentos, em 1998, e a criação da ANVISA. A RDC n. 55, de 16 de dezembro de 2010, ementa que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos, substituiu a RDC n. 315/2005, defasada em relação à regulação americana do FDA e da União Europeia. Essa categoria abrange vacinas, soros hiperimunes, hemoderivados, biomedicamentos (obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal e/ou por procedimentos biotecnológicos), anticorpos monoclonais e medicamentos contendo micro-organismos vivos, atenuados ou mortos.

Biofármacos e outros Produtos Biotecnológicos: delineamento de Políticas Públicas para o seu desenvolvimento

Aqui pretende-se fazer uma reflexão sobre a necessidade de uma consolidação de Políticas para o desenvolvimento de produtos biotecnológicos, incluindo os biofármacos em consonância com a legislação e as tendências mundiais.

A legislação para controle de produtos e seres vivos transgênicos, assim como terapia gênica, não é globalizada, havendo particularidades entre os países.

Resumidamente, pela Lei da Propriedade Intelectual brasileira, no seu artigo 8º, é patenteável a invenção que atenda aos requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial.

De acordo com a Lei da Propriedade Intelectual brasileira, não se considera invenção nem modelo de utilidade:

> I – descobertas, teorias científicas e métodos matemáticos;
>
> IX – o todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais [...] (BRASIL, 1996, art. 10)

No artigo 18 está indicado que não são patenteáveis:

> III – o todo ou parte de seres vivos, exceto microrganismos transgênicos que atendam aos três requisitos de patenteabilidade – novidade, atividade inventiva e aplicação industrial – previstos no artigo 8º e que não sejam mera descoberta. (BRASIL, 1996, art. 18)

Dessa forma, as células de plantas ou animais, as sementes, a insulina humana, isolada ou purificada de células beta pancreática que são os biofármacos de maneira geral.

Apesar disso, esses produtos estão disponíveis no mercado e há gastos milionários para a aquisição deles pelas entidades

interessadas. Exemplo é o caso do SUS com a compra de insumos biotecnológicos, como o Adalimumab, Etarnecept, Infliximab e Interferon beta, entre outros medicamentos de alto custo que são distribuídos à população brasileira, o que gera um forte interesse público para incentivar a produção local desses itens.

As plataformas biotecnológicas têm demonstrado ser boas opções para o desenvolvimento de novos medicamentos para doenças antes intratáveis, em especial para o grupo das crônico-degenerativas, cuja prevalência aumentou em todo o mundo.

Por outro lado, nos Estados Unidos da América, há um movimento em ascensão com relação ao alcance dos itens permitidos para a proteção, no qual um inventor pode patentear uma descoberta quando o pedido satisfaz os requisitos técnicos.

A constituição americana usa a palavra "descoberta" na autorização que faz ao Congresso para promover o progresso realizado por inventores. Quando o Congresso promulgou a legislação de patentes, foi especificamente autorizada a concessão de patentes para a pessoa que "inventa ou descobre" uma composição de matéria nova e útil. A descoberta feita por um inventor de um gene pode ser a base para uma patente cobrindo a composição genética isolada de seu estado natural e processada por meio de etapas de purificação (USPTO, 2001).

Um exemplo ocorreu em 1981, em que a patente, para a primeira forma de vida geneticamente construída, foi concedida nos EUA (USA pat. 4259444).

Na Europa, encontrar uma substância que ocorra livremente na natureza é mera descoberta e, portanto, não patenteável. Entretanto, se a substância encontrada na natureza teve, primeiramente, que ser isolada de seus meios e um processo para a sua obtenção foi desenvolvido, então esse processo é patenteável. Além disso, caso a substância possa ser adequadamente caracterizada, seja por sua estrutura, processo

de obtenção ou por outros parâmetros, e é "nova" no sentido absoluto da palavra, ou seja, a substância não havia tido até então sua existência reconhecida, então essa substância *per se* é também patenteável (EPO, 1999).

Polêmicas a respeito de patenteamento de seres vivos ou suas partes incluem: o uso abusivo das patentes; problemas éticos: "coisificação", apropriação e mercantilização da vida; problemas jurídicos – como qualquer Direito de Propriedade, a Propriedade Intelectual deve obedecer à sua função social (Difusão de Conhecimentos), respeitando a dignidade e o bem-estar do indivíduo, além da desobediência das normas para o acesso e uso de recursos da biodiversidade e conhecimentos tradicionais (biopirataria).

Apesar dessa problemática com patentes biotecnológicas no Brasil, é inerente que haja mudanças para que a biodiversidade brasileira não seja explorada por pesquisadores estrangeiros que depositam inúmeras patentes em outros países sem a necessária autorização de acesso ou de repartição de benefícios, o que culmina em pressões nos Poderes Legislativo (Projetos de Lei) e Executivo (efetivo patenteamento) para uma flexibilização do sistema brasileiro.

As possibilidades da biotecnologia são infinitas e os produtos transgênicos são utilizados e consumidos diariamente pela população, técnicas biotecnológicas utilizadas em vacinas, medicamentos e mesmo em diagnóstico (pré-natal, chips de DNA e outros), além da tendência da terapia gênica.

É necessário prover o SUS com medicamentos mais baratos que os obtidos pelas empresas detentoras das patentes. Os gastos com saúde no Brasil somaram R$ 546 bilhões em 2015, o que correspondeu a 9,1% do PIB do país, segundo dados do relatório *Conta Satélite de Saúde Brasil 2010-2015* (IBGE, 2017). Os medicamentos responderam por 19% da parcela de gastos

totais, representando 1,7% do PIB (enquanto nos EUA, esse percentual chega aos 21%). Os gastos do governo em medicamentos para uso humano totalizaram cerca de R$ 11 bilhões em 2015, embora sejam contabilizados apenas aqueles distribuídos à população para serem consumidos em casa. Há ainda gastos em produtos farmacêuticos utilizados em estabelecimentos (como vacinas) e na produção do serviço de saúde que devem aumentar consideravelmente essa soma.

A política vigente para o setor de biofármacos prevê Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs), conforme previsto na Portaria do Ministério da Saúde n. 837, de abril de 2012.

Nesse modelo, é incentivada a transferência de tecnologia de companhias privadas para públicas ao longo de cinco anos. Segundo Rauen (2017), o modelo de PDP, por meio de contrato que inclui compras governamentais para o Sistema Único de Saúde, garante a internalização da produção e a transferência de tecnologia para um produtor nacional.

Dessas parcerias resultou a produção de 12 biofármacos com indicações oncológicas, cicatrizantes, para artrites, diabetes e hormônio do crescimento.

É prática comum que grandes empresas farmacêuticas (líderes) estabeleçam parcerias com Firmas dedicadas à Biotecnologia (DBFs, do inglês, *Dedicated Biotechnology Firms*), nos estágios em que uma nova rota tecnológica passe pelos testes iniciais e mostre viabilidade comercial. Essas empresas DBFs geralmente começam por meio de *Startups* criadas nas universidades e nos centros de pesquisas, centradas na propriedade de uma tecnologia específica ou produto. Elas são bastante colaborativas com parceiros, até mesmo competidores, devido ao dinamismo da indústria, e, muitas vezes, buscam recursos públicos e necessitam de parceria e de suporte de um centro de pesquisa público.

Por fazer parte da indústria farmacêutica, os biofármacos são apoiados e protegidos pelo sistema de patentes. Assim, quando essa patente expira, há a possibilidade de produção dos chamados biossimilares, que são os "genéricos" dos biofármacos.

Entre 2014 e 2018, cerca de 30 biofármacos mais produzidos atualmente no mundo terão suas patentes expiradas, sendo de extrema importância investir em biossimilares. Patentes de vários biofármacos consumidos no Brasil estão nesse cenário, indicando uma boa perspectiva de negócios para os laboratórios brasileiros. Como não dominam a produção do princípio ativo dos biofármacos, empresas e instituições de pesquisa nacionais que atuam no setor biofarmacêutico têm pela frente o desafio de desenvolver tecnologia para que o Brasil possa produzir esse tipo de medicamento, cujo princípio ativo é obtido a partir de sistemas vivos modificados geneticamente.

Dados do Sistema Único de Saúde (SUS) apontam que o Brasil gasta cerca de R$ 4 bilhões por ano na importação desses produtos. Esse valor representa 32% dos gastos com medicamentos, embora os biofármacos representem apenas 3% das unidades adquiridas.

Há uma expectativa de que o Brasil consiga produzir logo o seu primeiro fármaco biossimilar. Algumas iniciativas nacionais estão em andamento, como Bio-Manguinhos, que está em processo de implantação de estrutura para produção de três biofármacos por meio de transferência de tecnologia adquirida de países como Cuba e Estados Unidos.

No caso de patentes farmacêuticas, havia ainda um impasse na questão de anuência prévia (anuência da ANVISA nos processos para concessão de patente de medicamentos) entre o INPI e a ANVISA. Em 2017, as agências chegaram a um acordo com uma definição de maior clareza dos papéis de cada instituição, cabendo à ANVISA a análise de dados relacionados à saúde, e cabendo

ao INPI a avaliação de dados de patenteabilidade, (novidade, atividade inventiva e utilidade industrial). Em temas considerados de fronteira, as regras serão definidas por meio de entendimentos criados por um grupo intersetorial, com representantes tanto da ANVISA quanto do INPI.

O mercado de biofármacos está em franco crescimento mundial e o Brasil, ainda que seja um grande mercado consumidor, não é grande desenvolvedor de moléculas e de princípios ativos, tanto os de fármacos tradicionais como para os biofármacos. Isso gera necessidade de, à semelhança de outros países ditos emergentes, encontrar seus próprios nichos com o desempenho operacional e de qualidade para fazer o melhor uso de acesso privilegiado e conhecimento do mercado local.

O sistema de inovação envolvendo um biofármaco deve conter diferentes tipos de agentes – universidades e centros de pesquisa, *startups*, empresas de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), empresas especializadas em testes clínicos, hospitais e empresas farmacêuticas. O sistema de coprodução de valor é composto também de importantes atores reguladores (a exemplo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA), clientes (como o Ministério da Saúde) e investidores (investidores anjos, Financiadora de Estudos e Projetos – FINEP etc.). Assim, a discussão de políticas públicas para esse setor deve ser incrementada, apesar da complexidade, das incertezas envolvidas nas etapas iniciais de pesquisa e desenvolvimento, dos riscos nas etapas de testes pré-clínicos e da vultosa quantia necessária para a realização de testes clínicos requeridos para a validação do medicamento, conforme prevê a ANVISA, que deverá se atualizar para alcançar um padrão internacional.

Existem distintas facetas entre a esperança de melhoria na condição de vida da população e o jogo na biopolítica contemporânea. Não se trata somente das expectativas de

enfermos e familiares em relação ao tratamento e à cura de suas doenças, mas também a de médicos no desenvolvimento de recursos terapêuticos inovadores; de cientistas e pesquisadores no avanço da ciência e no reconhecimento dos pares; e da indústria farmacêutica e das companhias biotecnológicas de alcançar terapias passíveis de gerar lucros.

Maturidade Tecnológica TRL1, TRL2 e TRL3 em Biotecnologia, Fármacos e Saúde, o Acesso a Conhecimentos Tradicionais e a Biodiversidade

Considerar a trajetória da ciência, em qualquer período da história da humanidade, é considerar também a história das Instituições que abrigam os cientistas, o momento em que foram criadas, suas missões e valores. Por outro lado, a discussão abarca, também, as formas de legitimação do cientista, como a divulgação da produção intelectual e, em particular, o artigo em periódico como forma recente e privilegiada de divulgação da ciência e os veículos científicos de produção intelectual que circulam pela internet.

Os TRL1, TRL2 e TRL3 usualmente são gerados durante as fases de pesquisa. Os programas de pesquisa e a circulação internacional dos cientistas são instrumentos de análise de como se produz e como se conforma a ciência com a indicação de novas práticas, Para isso são apoiadas equipes multidisciplinares e interdisciplinares, são feitos altos investimentos, existe algumas vezes a intervenção de governos. Ao se considerarem os TRL1, TRL2 e TRL3 da escala de maturidade tecnológica, indispensáveis para os patamares seguintes, é preciso considerar ainda a dimensão econômica da ciência como uma variável importante a ser considerada, se levado em conta a recomendação de repartição justa e equitativa de benefícios, conforme a legislação.

Nesse contexto, o mundo da ciência, ou a ação coletiva na produção da ciência, é discutido considerando-se a relação dos cientistas que desenvolvem suas pesquisas ou teses, lançando mão de todo o aparato necessário para a resolução da questão a que se propõem. Destaca-se e traz-se a lume o apoio de populações tradicionais, sejam ribeirinhos, indígenas, quilombolas ou outros povos comumente denominados "comunidades". Destaca-se aqui a importância de personagens centrais nas expedições científicas em áreas remotas, como os "guias de campo", seu trabalho indispensável para o resultado das pesquisas e o nível de reconhecimento (ou desconhecimento) a que são relegados ao final da jornada que só se completa com o produto científico proposto. As populações tradicionais possuem uma interação constante com a natureza e dela fazem uso para satisfazer suas necessidades básicas como alimentação, saúde, cuidados com a beleza e bem-estar, decorrendo daí o acumulo de conhecimento de geração em geração.

O TRL1 consiste na pesquisa básica ou testes preliminares de ideias. Nesse nível, que é o mais baixo da escala de maturação, os princípios básicos da tecnologia são observados e relatados, mas ainda não se realizou pesquisa aplicada nem desenvolvimento. Aqui se situam os projetos de pesquisa, os primeiros relatórios técnicos oriundos das viagens a campo, as listas de espécies coletadas e preparadas para ingresso nos herbários, as amostras coletadas quase sempre com a colaboração dos guias de campo, entre outros.

O TRL2 considera a pesquisa baseada num conceito tecnológico e/ou ideia de aplicação consistindo na pesquisa básica ou prova de conceito preliminar. Nessa fase, a ciência ou tecnologia já possui algum grau de sustentação: foram observados alguns princípios básicos e iniciou-se a P&D, mas as aplicações ainda são especulativas. Pode-se inferir que as classificações

preliminares de folhas, flores, frutos, etc., realizadas com a colaboração de guias de campo, que em alguns locais também são denominados mateiros, se incluem aqui.

O TRL3 consiste na pesquisa baseada no mínimo de resultados favoráveis durante a prova de conceito preliminar. Nessa etapa já foram realizados estudos experimentais e analíticos para validar as predições que se tem acerca da tecnologia. Esses estudos constituem uma prova de conceito preliminar da tecnologia, realizada em ambiente laboratorial. Nas ciências naturais pode-se considerar que as exsicatas depositadas nos herbários para confirmação da identificação por técnicos especializados se enquadram no TRL3, assim como as extrações de óleos e aromas de sementes e flores. Conhecimentos tradicionais associados ao uso da biodiversidade como: receitas de chás, infusões, banhos aromáticos conhecidos localmente como "banhos de cheiro", misturas de ingredientes exóticos que são testados em laboratórios, validados, e que acabam se transformando em perfumes, fitomedicamentos, receitas de alta gastronomia reconhecidas e apreciadas em restaurantes comandados geralmente por chefes de renome internacional.

Arcabouço Legal e Considerações Sociológicas sobre Produção dos TRL1, TRL2 e TRL3

No Brasil, a Constituição Federal de 1988 reconheceu a necessidade de tutelar a proteção ao meio ambiente como meio de assegurar melhores padrões de vida a população. O *caput* do artigo 225 da Constituição reza que

> [...] **todos têm o direito ao meio ambiente ecologicamente equilibrado, bem de uso comum do povo brasileiro e essencial à sadia qualidade de vida**. (BRASIL, 1988, art. 225, grifos nossos)

Acrescenta, ainda, que a ambos, Poder Público e coletividade, impõe-se "[...] **o dever de defendê-lo e preservá-lo para as presentes e futuras gerações."** (BRASIL, 1988, art. 225, grifos nossos).

A Convenção da Diversidade Biológica, acordo aprovado durante a conferência realizada no Rio de Janeiro, intitulada RIO-92, foi ratificada pelo Congresso Nacional Brasileiro e entrou em vigor no final de dezembro de 1993, definindo como objetivos**:**

a) Conservação da diversidade biológica;
b) Utilização sustentável de seus componentes;
c) Repartição justa e equitativa dos benefícios decorrentes do uso dos recursos genéticos;
d) Soberania nacional sobre os recursos genéticos;
e) Proteção dos conhecimentos tradicionais associados.

Recorre-se a Bourdieu (1983) para definir campo científico como o espaço social de produção da ciência, ou seja, o sistema de posições objetivas entre posições adquiridas (em lutas anteriores); é o lugar, o espaço de jogo de uma luta concorrencial, em torno do monopólio da autoridade científica, caracterizada como competência técnica e poder social, ou o monopólio da competência científica entendida como capacidade de falar e agir legitimamente (ou seja, de forma autorizada e com autoridade) em matéria científica, socialmente reconhecida a um agente determinado. O capital científico, ao mesmo tempo capital social e competência científica de cada cientista, contribui para a definição da posição ocupada. As hierarquias dedutíveis das posições ocupadas no campo, segundo a autoridade de cada cientista, se traduzem também em hierarquias entre objetos e métodos científicos.

Shinn (1988) diz que a relação do pesquisador com o fenômeno que explora e a dimensão de sua rede profissional tem impacto sobre sua forma de trabalho, havendo duas hierarquias quanto aos resultados das pesquisas: uma social e outra cognitiva. Na primeira, o estatuto dos resultados está diretamente ligado à posição do pesquisador dentro da hierarquia do laboratório ou do grupo de pesquisa. A segunda, que funcionaria principalmente em períodos de conflito, os pesquisadores, tanto os seniores, quanto os juniores tendem a impor seus resultados face aos resultados do líder do grupo.

A própria noção de campo implica em hierarquias complexas, derivadas de posições ocupadas anteriormente e do capital científico de cada cientista. Da iniciação científica ao doutorado são demarcados os degraus que o cientista tem que percorrer, no entanto, diferentes capitais podem implicar posições diversas para um mesmo nível. De certa forma, a estrutura científica se assemelha à militar, sendo que a exigência não é de obediência e sim de deferência. Da mesma forma, o título de doutor não é um salvo-conduto contra as barreiras impostas pela hierarquia e pelo sistema de posições no campo. A afirmativa pode ser ilustrada com os Comitês Científicos e Assessores, que, via de regra, têm a chance de priorizar interesses e linhas de pesquisa que tenham afinidades com seus interesses acadêmicos, em detrimento de proposições igualmente importantes, porém vindas de outros grupos.

Técnicos de diversas áreas desempenham papéis fundamentais na construção da ciência e, geralmente, passam mais tempo em campo do que os doutores, por exemplo, a identificação preliminar no momento da coleta (Figura 4). A noção de campo aqui tem como função contribuir para o entendimento do processo de produção da ciência que, por sua vez, em muitos casos, avança até a criação do produto tecnológico. A complexidade das redes

científicas e institucionais não permite que se faça uma análise exaustiva (e não é o objeto central deste trabalho), mas as redes, as hierarquias e os capitais científicos acumulados são relevantes para o entendimento de como se produz ciência e tecnologia.

Figura 4 – Trabalho de campo. Identificação preliminar no momento da coleta mostrando a mesa de trabalho do técnico em taxidermia que acompanhava a equipe de pesquisadores a campo, na Flona Caxiuanã, Pará, Brasil

A foto, autorizada pelo grupo de pesquisa, faz parte da pesquisa de campo que compõe o acervo da tese de doutorado da servidora Graça Ferraz do MPEG.

Fonte: Acervo MPEG – Foto: Graça Ferraz (2006)

O Marco Legal da Biodiversidade do Brasil permite a inclusão formal de atores indispensáveis – porém invisíveis – no campo científico.

a) Qual seu papel?
b) Qual a legitimidade do seu conhecimento, dado que o modo de produção e perpetuação do conhecimento de populações tradicionais acontece ao longo da vida e a oralidade é o seu principal recurso?

c) Por não estar registrado em papel e se submeter a ritos acadêmicos, o conhecimento tradicional aportado à ciência deve mesmo ser encampado pelo cientista e seu grupo de pesquisa e diluir-se sem qualquer menção ou reconhecimento a essa significativa contribuição?

Convidados a acompanhar pesquisadores que se aventuram por áreas remotas como Unidades de Conservação, Reservas Extrativistas, Terras Indígenas e outros, as populações locais compartilham com eles os conhecimentos ancestrais que receberam. A fauna e a flora fazem parte de seu cotidiano (Figura 5). Na infância acompanharam os avós pela floresta e com eles aprenderam a trilhar em segurança um ambiente que é hostil ao homem urbano. A CDB estabelece que, para o acesso aos conhecimentos tradicionais associados ao patrimônio genético, deverá haver uma harmonia com os termos mutuamente acordados, somando-se com o consentimento fundamentado. Os atores locais são escolhidos pelo conhecimento que demonstram ter do ambiente em que vivem e, na maioria das vezes, esse conhecimento encurta o tempo da pesquisa e, consequentemente, os gastos com as etapas de campo, otimiza a colocação de aparelhos para medições e observações, assegura a sobrevivência do pesquisador que facilmente seria apanhado por algum réptil ou mamífero perigoso, assegura uma identificação prévia de plantas, flores e frutos; isso, apenas para citar algumas contribuições. O artigo 8j da Convenção preceitua que cabe às partes promulgarem legislação nacional que respeite e preserve o conhecimento de indígenas e comunidades tradicionais que sejam relevantes para a preservação da diversidade biológica, incentivando a repartição de benefícios.

Figura 5 – Guia de campo apoiando o trabalho de captura de borboletas do Programa Tropical Ecology, Assessment and Monitoring (TEAM), na Floresta Nacional de Caxiuanã, Estado do Pará, Brasil

Fonte: Acervo MPEG – Foto: Graça Ferraz (2006)

É mister esclarecer que a origem da valorização dos conhecimentos tradicionais no Brasil remonta ao século XVI, quando da criação dos primeiros jardins botânicos e da publicação das primeiras obras europeias sobre ervas exóticas. Ao longo dos últimos cinco séculos, os sistemas tradicionais de conhecimento realizaram aportes indiscutíveis ao desenvolvimento científico das sociedades em todo o mundo (RODRIGUES JÚNIOR, 2010).

A etnobiologia fundamenta a relação entre o homem e a biodiversidade, amparando e legitimando o conhecimento tradicional associado à biodiversidade (Figura 6). Cursos de mestrado e doutorado em biodiversidade e biotecnologia surgiram corroborando a importância do uso da biodiversidade por povos ancestrais e a relevância de observar essa relação, associando o conhecimento tradicional que está sendo relacionado às

tecnologias, aos estudos sobre matérias-primas destinadas à geração de bioprodutos, sejam fitoterápicos, fitocosméticos alimentícios ou outros.

Figura 6 – Detalhe da flora e fauna amazônica na Floresta Nacional de Caxiuanã, Estado do Pará, Brasil

Esta foto faz parte do acervo do projeto FLORAL, coordenado por Graça Ferraz e realizado na Flona Caxiuanã e entorno compreendendo os municípios de Melgaço, Portel, Gurupá e Porto de Moz, no Estado do Pará.

Fonte: Acervo MPEG – Foto: André Cardoso (2011)

Na medicina, plantas aromáticas, como o puxuri (*Licaria puchury-major*), casca-preciosa (*Aniba canelilla*) e o óleo de copaíba, são usadas como chás, *in natura*, infusões, garrafadas e óleos aromáticos vendidos livremente, quase sempre sem qualquer padronização. Repelente de insetos é o aroma do patchouli do Pará (de fato *Vetiveriazizanoides*), a priprioca (*Cyperus articulatus*) e o cumaru (*Dipteryx odorata*) em raiz, rizoma e frutos odorantes que usados nas estantes de livros e armários previnem insetos e mofo (fungos) (BARATA, 2012).

Floresta Amazônica como Estudo de Caso

Exemplo de pluralidade geográfica e cultural, a Amazônia (Figura 7) é região geográfica, mas também uma construção social em que interesses políticos, econômicos e científicos são objetos de disputa, visando à definição da região e o estabelecimento de suas fronteiras. Os cientistas invocam, com frequência, o primado da liberdade criativa e a inexistência de fronteiras, no entanto, fazer ciência, como outras atividades humanas, é intensamente marcado pelo social. Corroborando as afirmações feitas, Bourdieu (2006, p. 110) pondera que:

> Esta luta pela autoridade científica é menos autônoma do que querem crer os que nela se acham envolvidos e verificar-se-ia facilmente que as grandes etapas de concorrência entre as disciplinas a respeito da noção [de região] correspondem através de diferentes mediações – entre os quais, os contratos de pesquisa não são menos importantes – a momentos da política governamental em matéria de "ordenamento do território".

Figura 7 – Floresta Nacional (Flona) Caxiuanã, Amazônia – Brasil

Esta foto faz parte do acervo do projeto FLORAL, coordenado por Graça Ferraz e realizado na Flona Caxiuanã e entorno, compreendendo os municípios de Melgaço, Portel, Gurupá e Porto de Moz, no Estado do Pará.

Fonte: Acervo MPEG – Foto: André Cardoso (2011)

A floresta amazônica, com 4 milhões de km^2, tem registradas duas mil espécies medicinais usadas pela população local como medicamentos, além de 1.250 espécies aromáticas produtoras de óleos essenciais. Plantas odoríferas, por exemplo, fazem parte do cotidiano amazônico, independentemente do extrato social, religião ou grupo étnico. Usadas desde tempos imemoriais por índios, foram apropriadas pelos brancos e seus descendentes caboclos e ribeirinhos (Figura 8), urbanos, classe média ou alta, que as utilizam na alimentação, na medicina, na cosmética natural, na perfumaria e nos rituais da aromaterapia amazônica (BARATA, 2012). Diversas plantas da região amazônica também são comumente utilizadas pela população para fins ritualísticos, mágicos, sagrados, para cura de enfermidades espirituais, proteção e profecias. O mercado do Ver-o-Peso, em Belém, no Estado do Pará, é um local procurado por pessoas de diversas partes do mundo interessadas nos benefícios da flora amazônica.

Figura 8 – Residência típica de ribeirinho na Floresta Nacional de Caxiuanã

Esta foto faz parte do acervo do projeto FLORAL, coordenado por Graça Ferraz e realizado na Flona Caxiuanã e entorno compreendendo os municípios de Melgaço, Portel, Gurupá e Porto de Moz, no Estado do Pará.

Fonte: Acervo MPEG – Foto: André Cardoso (2011)

Depois de um período de 15 anos considerado perdido pela comunidade científica envolvida com estudos da biodiversidade e, consequentemente, o patrimônio genético brasileiro e o conhecimento tradicional associado, em decorrência da primeira regulamentação em 2001 ter sido motivada por desastroso contrato com a empresa multinacional Novartis[2], o Brasil, em 20 de maio de 2015, sancionou a Lei n. 13.123, considerada o novo marco legal sobre o acesso ao patrimônio genético; sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado; e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade (BRASIL, 2015). O Decreto n. 8.772/2016, que regulamenta a Lei n. 13.123/2015, criou o Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen), sistema eletrônico mantido e operacionalizado pela Secretaria Executiva do CGen, responsável pelo gerenciamento do acesso ao patrimônio genético ou ao conhecimento tradicional, realizados mediante cadastro, notificação e autorização.

No Brasil, a Lei de Inovação é quase tão recente quanto o primeiro marco legal da Biodiversidade. A aplicação desses instrumentos legais pelas Instituições, empresas e povos tradicionais ainda está em fase de aprendizado, como indica a reedição do marco legal de biodiversidade em 2015 e do marco legal de inovação em 2016.

[2] A BIOAMAZONIA é uma Organização Social (OS) criada nos termos da Lei Federal n. 9.637, de maio de 1998. Titular de um contrato de gestão com o Ministério do Meio Ambiente para colaborar com a implementação do Programa Brasileiro de Ecologia Molecular para Uso Sustentável da Biodiversidade da Amazônia (PROBEM). Segundo previa o Acordo da BIOAMAZONIA com a NOVARTIS, a primeira concederia à segunda o direito de acesso e uso exclusivos de organismo genético vegetal vivo (germoplasma) pertencente ao vasto território amazônico. A NOVARTIS poderia coletar, identificar, classificar e caracterizar o perfil das cepas e os componentes químicos dos extratos (micro-organismos), podendo, ainda, enviar tais materiais para a matriz, situada na Suíça, e amostras do solo da Amazônia para continuidade das pesquisas.

O marco legal da Biodiversidade tem força suficiente para retornar a quem de direito, na forma de repartição justa e equitativa de benefícios, a retribuição pelo conhecimento tradicional apropriado pelos pesquisadores, instituições e as empresas? A Organização Mundial de Saúde (OMS) acredita que, atualmente, a prática do uso de plantas medicinais é vista como a principal opção terapêutica de aproximadamente 80% da população mundial. O mercado mundial de fitoterápicos movimenta cerca de US$ 22 bilhões por ano. Em 2000, o setor faturou US$ 6,6 bilhões nos EUA e US$ 8,5 bilhões na Europa. No Brasil, estima-se que o comércio de fitoterápicos seja da ordem de 5% do mercado total de medicamentos, avaliado em mais de US$ 400 milhões (TOMAZZONI; NEGRELLE; CENTA, 2006), o que, considerando somente a vastidão e a biodiversidade da floresta Amazônica, é quase insignificante, porém indica um futuro promissor para as empresas que fabricam bioprodutos.

A reflexão aqui proposta sobre Maturidade Tecnológica TRL1, TRL2 e TRL3 e sua relação com acesso aos conhecimentos tradicionais e à biodiversidade é relevante na medida em que chama a atenção para o pouco tempo dessas regulamentações e para a importância da sintonia entre os diversos atores que necessariamente terão que estabelecer um diálogo para a realização de ações em ciência, tecnologia e inovação no país.

Quando Ocorre o Acesso aos Conhecimentos Tradicionais e à Biodiversidade da Floresta Amazônica, a Maturidade Tecnológica é TRL1 a TRL3 ou pode ser mais Avançada?

A classificação mais comum de TRL para quando ocorre o acesso à biodiversidade é que seja de TRL1 a TRL3. No entanto, se, digamos, um chá, ou seja, uma série de substâncias extraídas a quente, já é utilizada corriqueiramente e rotineiramente pela

sociedade que reconhece seus benefícios de acordo com a indicação tradicional, é possível inferir que ela poderia ser classificada como TRL9.

Quando esse mesmo "chá", ou seja, essa mistura de substâncias, é testada em seres humanos usando protocolos universais, é possível considerar que a maturidade tecnológica caiu, pois estamos visando outro mercado, e classificar como TRL7 ou até TRL8.

Ora sabe-se que os procedimentos das TRL5 a TRL9 são usuais das empresas, logo as próprias empresas estão, de fato, acessando os conhecimentos tradicionais e o patrimônio genético. É nesse contexto que é essencial que mecanismos como o SISGEN do Ministério de Meio Ambiente (MMA) do Brasil deem a transparência declaratória e oficializem a partilha de benefícios com as comunidades tradicionais onde esse conhecimento já estava em TRL9.

Maturidade Tecnológica TRL6 a TRL9 em Biotecnologia, Fármacos e Saúde, e Acesso a Conhecimentos Tradicionais e à Biodiversidade

Estudos Clínicos (TRL6 a TRL9) e sua Importância para a Inovação Tecnológica

A definição de estudo clínico, segundo o Conselho Internacional para a Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), é:

> Qualquer investigação em seres humanos destinada a descobrir ou verificar os efeitos farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um produto (s) sob investigação, e/ou identificar quaisquer reações adversas a um produto (s) sob investigação, e/ou estudar absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um produto sob investigação

> com o objeto de averiguar sua segurança e/ou eficácia. Os termos ensaio clínico e estudo clínico são sinônimos. (ICH, 1996, p. 3)

Foi após na Segunda Guerra Mundial que a indústria farmacêutica surgiu em países da Europa e, sobretudo, nos Estados Unidos da América. Anos mais tarde foram criadas as grandes corporações farmacêuticas multinacionais, sediadas em países como Estados Unidos da América, Japão, Alemanha, Suíça, Inglaterra e França. E, a partir daí, um vínculo entre empresas, universidades e institutos de pesquisa da Europa e dos Estados Unidos foram criados com o intuito de fazer novas descobertas e de desenvolver novos medicamentos (CALIXTO; SIQUEIRA JÚNIOR, 2008).

Com base no *Manual de Oslo*, a inovação de produto gerou vantagem competitiva para a empresa, por meio da possibilidade de maior demanda e de maior margem de lucro de um produto novo (OCDE, 2006).

Segundo Gomes *et al.* (2012, p. 46), "O processo de P&D de novos medicamentos compreende desde etapas de pesquisa básica até seu registro para comercialização". E, por isso, a necessidade da realização desses testes, que são divididos em quatro fases e variam quanto o nível de desenvolvimento tecnológico de TRL6 a TRL9; ou seja, desde a determinação da dose e das vias de administração até a comercialização e a farmacovigilância.

Como Saber o Andamento de Testes Clínicos?

Existe um viés clássico de publicação na pesquisa clínica no qual existe a tendência de se ressaltar os resultados positivos e de se omitir os aspectos negativos e/ou secundários dos estudos. Por esse motivo, a sociedade científica questiona até hoje a necessidade de registros de estudos clínicos e sua divulgação por meio de um veículo transparente e confiável, no intuito de

diminuir essa distorção literária (DICKERSIN; RENNIE, 2009). Contudo, portadores de doenças crônicas, como câncer de mama e portadores de HIV, pressionaram os governantes dos Estados Unidos, exigindo maior acesso aos testes, na tentativa de acharem uma cura ou conseguirem uma sobrevida. Dessa maneira, em 1988 foi aprovada a Health Omnibus Programs Extension Act, que autorizava o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH) a realizar estudos clínicos e a criação de banco de dados sobre esses estudos. Posteriormente, com a aprovação da Lei de Modernização da Administração de Alimentos e Medicamentos em 1997, o NIH criou o ClinicalTrials.gov (NIH, 2018).

Anos mais tarde, durante o encontro da Cúpula Ministerial sobre Pesquisa em Saúde, realizada na Cidade do México, em 2004, os países participantes solicitaram junto à Organização Mundial de Saúde (OMS) a criação de uma rede de registros internacionais (OMS, 2008). Assim poderiam ser se evitados casos em que grandes empresas apresentavam seus resultados para garantir o registro e comercialização de certos medicamentos; como ocorreu com a GlaxoSmithKline (GSK), processada pelo então Procurador Geral do Estado de Nova York, Eliot Spitzer, por não apresentar resultados que comprovassem que certos antidepressivos não eram prejudiciais à saúde (THE GUARDIAN, 2004).

A questão da criação da rede de registros foi novamente debatida durante a 58º Assembleia Mundial da Saúde que resultou na aprovação da Resolução WHA 58.22, aceita por 58 países, incluindo o Brasil (OMS, 2005). E, a partir daquele momento, a OMS criou a Plataforma Internacional de Registros de Ensaios Clínicos (ICTRP), cujo portal compila informações de 17 outros bancos de dados, e está disponível no endereço http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx.

Atualmente, o ICTRP é dividido em dois grupos de atualização, os que provêm informações toda semana e os que só os fazem uma vez por mês (Quadro 3).

Quadro 3 – *Homepages* vinculadas ao ICTRP e à frequência de atualizações

Atualizados uma vez por semana	
Registro de *Ensaios Clínicos* da *Austrália* e da *Nova Zelândia* (ANZCTR)	http://www.anzctr.org.au
Registro de Ensaio Clínico Chinês (ChiCTR)	http://www.chictr.org.cn
Clinical Trials	https://clinicaltrials.gov
Registro de Ensaios Clínicos da UE (EU-CTR)	https://www.clinicaltrialsregister.eu
International Standard Randomised Controlled Trials Number (ISRCTN)	https://www.isrctn.com
Registro Nacional de Ensaio da Holanda	http://www.trialregister.nl
Atualizados uma vez por mês	
Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC)	http://www.ensaiosclinicos.gov.br
Registro de Estudos Clínicos – India	http://www.ctri.nic.in
Serviço de Informação de Pesquisa Clínica (CRiS) – República da Coreia	http://cris.cdc.go.kr
Registro Público Cubano de Ensaios Clínicos (RPCEC)	http://registroclinico.sld.cu
Registro Alemão de Ensaios Clínicos (DRKS)	http://www.drks.de

Registro Iraniano de Ensaios Clínicos (IRCT)	http://www.irct.ir
Japan Primary Registries Network (JPRN)	http://www.umin.ac.jp/ctr
Registo Pan-Africano de Ensaios Clínicos (PACTR)	http://www.pactr.org
Registro de Ensaios Clínicos do Sri Lanka (SLCTR)	http://www.slctr.lk
Registro Tailandês de Ensaios Clínicos (TCTR)	http://www.clinicaltrials.in.th
Registro Peruano de Ensaios Clínicos (REPEC)	http://www.ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe/

Fonte: Adaptado pelos autores deste capítulo a partir de ICTRP (2018)

Como pôde ser visto, entre os bancos de dados da ICTRP, encontra-se o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC), o qual foi lançado em dezembro de 2010 como parte das comemorações dos 10 anos do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), pertencente ao Ministério da Saúde (BIREME, 2010).

O REBEC é uma parceria entre o DECIT, a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) e o Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME/OPAS/OMS). O portal visa não apenas facilitar o acesso às informações, mas também tornar mais fácil divulgar os estudos que estejam, por exemplo, recrutando voluntários. Isso permite à população saber sobre novos medicamentos, tratamentos ou equipamentos. Também diminui o viés de publicação, que faz com que apenas os estudos bem-sucedidos sejam noticiados, e o viés de idioma, tornando clara a informação.

Com isso, espera-se diminuir o número de estudos que tratam do mesmo assunto, poupando tempo e recursos financeiros, além de aumentar a taxa de recrutamento. Isso pode facilitar o acesso de pacientes portadores de doenças raras ou de condições de alto risco a tratamentos experimentais superiores ao estado da arte.

Atualmente, o REBEC é uma ferramenta limitada, pois no Brasil não há obrigatoriedade de registro no portal. Diferentemente de outra ferramenta, chamada Plataforma Brasil, que funciona como meio de comunicação entre os Centros de Pesquisa, os Patrocinadores, os Comitês de Ética (CEP) e o Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); além de armazenar os documentos relacionados com cada estudo, quando são exigidos os registros do estudo clínico desde o início.

Além disso, não existe uma divulgação eficaz do REBEC para a população e, por esse motivo, sabe-se que o número de estudos no Brasil deve ser muito maior do que o mensurado atualmente, sendo 6.211 ensaios até julho de 2018. Dessa forma, avaliar o número de estudos realizados por ano torna-se uma tarefa árdua.

Diante desse panorama, o *site* mais utilizado atualmente é o ClinicalTrials.gov, já que ele detém o maior banco de dados, com 279.428 estudos em 204 países e nos 50 estados dos Estados Unidos até julho de 2018 (NIH, 2018a).

As informações do ClinicalTrials.gov se tornaram disponíveis ao público, principalmente pela internet, anos mais tarde ao seu lançamento, em fevereiro de 2000, quando a Biblioteca Nacional de Medicina dos Institutos Nacionais de Saúde passou a administrá-lo. Inicialmente estavam disponíveis informações sobre estudos patrocinados pelo NIH, que mantinha, assim, em segredo os estudos realizados pela iniciativa privada (NIH, 2018b).

A iniciativa de centralizar as informações no portal teve seu êxito após inúmeras tentativas do Food and Drug Administration (FDA) em exigir por meio de guias e de leis que os testes fossem adicionados ao portal. Esse movimento ganhou mais força quando o Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) decidiu que, a partir de 1º de julho de 2005, só seriam passíveis de publicação os estudos que estivessem registrados nessa plataforma. Essa decisão foi importante, pois os pesquisadores sempre buscaram publicar seus resultados em revistas renomadas (ANGELIS *et al*., 2004).

Evolução Anual dos Testes Clínicos

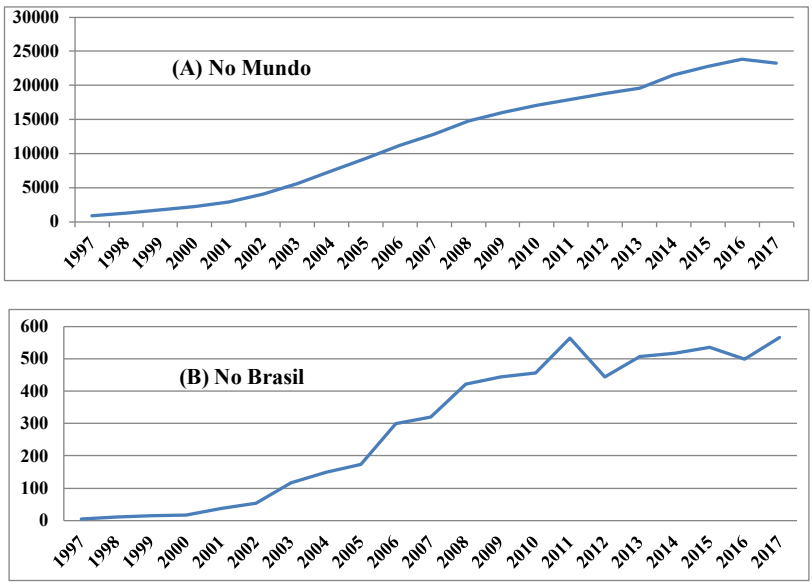
O investimento nas plataformas de pesquisa clínica demonstra que estas são instrumentos de valor estratégico para o desenvolvimento econômico e científico das nações, constituindo verdadeira porta de acesso para o estado do desenvolvimento tecnológico (TRL) de determinada substância ou procedimento de tratamento.

Esse valor estratégico pode ser claramente compreendido pelo número e pela interconexão de organizações internacionais envolvidas na pesquisa e desenvolvimento na área de saúde, a exemplo da OMS, da OMC, da OMPI, e nos diversos acordos produzidos, como os de OSLO e TRIPs.

Observando a Figura 9A, é possível ver que o número de estudos clínicos iniciados cresce anualmente, a despeito dos movimentos gerais da economia global (NIH, 2018a). Isso indica que mesmo em tempos de grande tumulto, como na crise financeira de 2008, as empresas e os estados conseguiram manter essa atividade em franco crescimento. A Figura 9A demonstra ainda uma queda no número de estudos submetidos de 2016 para

2017, isso, contudo, pode significar que os estudos mais recentes podem não ter sido registrados na plataforma.

Figura 9 – Número de estudos clínicos iniciados nos últimos 20 anos: (A) No Mundo; (B) No Brasil



Fonte: Elaborada pelos autores deste capítulo

Quanto ao panorama brasileiro (Figura 9B), a configuração é bem distinta da visão global (NIH, 2018a). Apesar do viés existente pela falta de obrigatoriedade do registro do estudo clínico num banco de registro, quer seja local ou mundial, que impede o acesso à totalidade do número de pesquisas no país, pode-se ver uma melhora ao longo dos anos, mesmo havendo flutuações.

Se, no panorama mundial, as crises econômicas não eram tão notórias, na evolução anual do Brasil, elas são bem perceptivas. Pode-se ver na Figura 9B que nos períodos de crise econômica mundial, como em 2008/2009 e em 2011/2012, e na crise econômica brasileira desde 2014, há períodos de

desaceleração (BARBOSA FILHO, 2017). Além disso, o país vem enfrentando, desde 2016, um momento de instabilidade política, o que caracteriza outro forte motivo para a queda do número de pesquisas clínicas, já que as principais empresas no ramo de farmacêutico param de investir por não considerarem um investimento seguro.

Ademais, há outros motivos para a redução da produtividade, além das questões financeiras, por exemplo, as pressões técnicas, caracterizadas pela busca de tratamentos para doenças mais complexas, multissintomáticas e multifatoriais, as quais requerem mais cuidado, maior número de pacientes e avaliações clínicas por mais tempo; e, ainda, por causa das questões regulatórias, em que as agências reguladoras se tornam mais exigentes ao longo do tempo (GOMES *et al.*, 2012).

Desenvolvimento Tecnológico e Disposição das Fases dos Estudos Clínicos

Como foi visto anteriormente, a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos requerem um grande esforço, passando por diferentes estágios tecnológicos e clínicos. E assim como outras áreas de atuação, alcançar o nível de TRL9 no ramo farmacêutico demanda muito investimento e um grande número de pesquisas.

Uma empresa que queira ser bem-sucedida na produção de novos produtos ou processos deve passar pelas etapas vistas no Quadro 4. É importante que se leve em consideração a relevância de cada etapa no desenvolvimento do produto ou processo, pois o não cumprimento pode levar a perda do produto, por diversas razões, que são: ineficácia da droga, erro técnico na produção, riscos à saúde, inviabilidade financeira e descumprimento das normas reguladoras.

Quadro 4 – Etapas a serem realizadas por empresas para comercialização de seus produtos

Etapas de desenvolvimento	Descrição
Prospecção e identificação	Conjunto de ideias e propostas para geração de novos produtos ou melhoria de anteriores
Inovação	Radical: um produto ou processo que apresenta mudanças drásticas Incremental: apresenta uma melhoria no(s) produto(s) ou processo(s) existente(s)
Desenvolvimento farmacotécnico	Realização de testes de bancada, testando os excipientes estudados pré-formulação
Síntese dos *hits*	Estudos computacionais e síntese laboratorial dos princípios ativos explorados
Farmacologia exploratória	Ensaios físico-químicos e teste da atividade biológica
Seleção dos *leads*	Seleção da substância que possui melhor atividade e propriedade físico-química entre as testadas
Análise de viabilidade	Avaliação da viabilidade de produção do medicamento ou do processo
Plano de negócio	Descrever os objetivos e passos a serem dados até a comercialização do novo produto ou processo
Fase de segurança	Fase I dos estudos clínicos, testa a segurança do uso da substância em seres humanos
Fase de eficácia	Fase II dos estudos clínicos, avalia a eficácia e efeitos colaterais em um grupo restrito. Avalia a farmacocinética e farmacodinâmica da substância
Fase multicêntrica	Fase III, avalia a eficácia e os efeitos colaterais, a longo prazo, num grupo amplo de pessoas
Registro	Pedido de registro frente aos órgãos reguladores, no caso a ANVISA
Lançamento	Plano de *marketing*
Fase pós-lançamento	Fase IV dos estudos clínicos, é opcional e pode ser exigida por agências reguladoras, afim de reavaliar o valor terapêutico e os efeitos adversos

Fonte: Elaborado pelos autores deste capítulo

Diante disso, a indústria farmacêutica passou a investir em combinações químicas, ou seja, combinar diferentes substâncias já descobertas e aprovadas; realizar teste em ambientes controlados utilizando robôs na fase pré-clínica; realizar testes clínicos em países emergentes, processo conhecido como internacionalização ou *offshoring*, no qual o baixo custo e menor exigência reguladora facilitam a realização dos estudos; ou ainda terceirização, também conhecida como *outsourcing* (CALIXTO; SIQUEIRA JÚNIOR, 2008; GOMES *et al.*, 2012).

O processo de terceirização de P&D pela indústria farmacêutica é uma prática comum, em que se emprega o uso de um Contract Research Organization (CRO) para realizar serviços como: realização de ensaios pré-clínicos, clínicos e pós-clínicos, análises laboratoriais e formulação e assessoria regulatória. Sendo que dentro da etapa de testes clínicos, geralmente, são realizados serviços complexos, como elaboração do protocolo de estudo, seleção e entrevistas com os futuros investigadores, escolha dos centros de pesquisa, recrutamento de indivíduos para os ensaios, monitoramento e controle dos dados (GOMES *et al.*, 2012)

Dessa forma, percebe-se que há o envolvimento de diversas pessoas jurídicas e físicas que atuam no processo de desenvolvimento de um novo produto, não necessariamente participarão de todas as etapas do TRL. Por exemplo, centros de pesquisa que realizam apenas estudos clínicos fase II ou III se detêm ao patamar de TRL7 e TRL8.

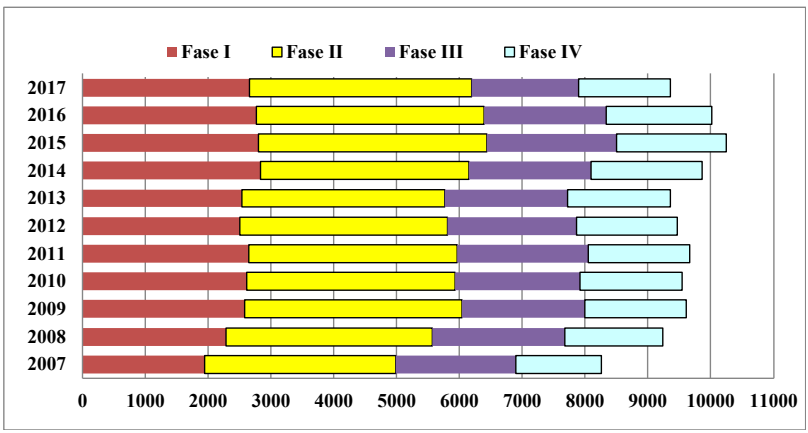
Outro ponto relevante, citado anteriormente, é o uso de combinações químicas como forma de desenvolvimento de novos medicamentos, uma vez que já não há mais um grande número de substâncias novas descobertas. Diante disso, Calixto e Siqueira Júnior (2008, p. 100) alegam o seguinte:

> Assim, de cada 30.000 moléculas sintetizadas, 20.000 (66,7%) entram na fase de estudos pré-clínicos, 200 (0,67%) entram na fase I de estudos

clínicos; 40 (0,13%) passam para a fase II, 12 (0,04%) entram na fase III e somente 9 (0,027%) são aprovados pelos órgãos regulatórios. É importante mencionar ainda que apenas 1 medicamento aprovado (0,003%) satisfaz o mercado, e em função disso, traz retorno para a indústria que o desenvolveu.

A Figura 10 mostra a distribuição dos estudos clínicos por fase e ano de início nos últimos dez anos (NIH, 2018a), com base no número de estudos vistos anteriormente na evolução anual dos testes (Figura 9A). Dessa maneira, percebe-se que a quantidade de estudos clínicos fase I (TRL6) e fase II (TRL7) é, de fato, mais numerosa que os de fase III (TRL8) e fase IV (TRL9).

Figura 10 – Número anual de estudos clínicos em cada fase (fase I: TRL6; fase 2: TRL7; fase 3: TRL8; fase 4: TRL9) iniciados no Mundo de 2007 e 2017



Fonte: Elaborada pelos autores deste capítulo

Países Onde os Testes são Realizados

Segundo Gomes *et al.* (2012), historicamente era nos países desenvolvidos que se concentravam as atividades de P&D, por estes deterem mais conhecimento e tecnologia. Porém, com a forte tendência à internacionalização, essa estrutura foi alterada e países em desenvolvimento têm aproveitado a oportunidade de inserção.

O Quadro 5 mostra que os Estados Unidos da América ainda são o maior detentor de estudos clínicos, seguido pela Europa e Canadá. Porém, nota-se que de 2012 a 2018 a China deu um grande salto no desenvolvimento de pesquisas clínicas, saindo de 14º lugar para 6º (NIH, 2018a). Esse dado, com o conhecido fato de a China ser um país produtor de grande número de patentes, mostra o quanto o país tem investido em P&D e reflete o crescimento econômico e tecnológico que tem alçado.

Chama a atenção, também, o surgimento do Japão nessa classificação, uma vez que este país é conhecido por deter um grande entrave regulatório. Para Kawakami e Yamane (2007), as trilhas regulatórias japonesas são complicadas, principalmente no diz respeito a produtos de biotecnologia derivados de células, genes e tecidos. Para esses produtos, antes de submetidos ao protocolo de estudo clínico para as agências reguladoras, deve-se solicitar junto a essas mesmas agências a análise relativa à química, à fabricação e ao controle dos produtos.

Quadro 5 – Número de estudos clínico em cada país para os que mais realizam esses estudos nos anos de 2012 e de 2018

2012			2018		
Posição	**País**	**Estudos**	**Posição**	**País**	**Estudos**
1	EUA	62.013	1	EUA	113.303
2	Canadá	9.673	2	França	20.167
3	Alemanha	8.950	3	Canadá	18.757
4	França	7.782	4	Alemanha	17.323
5	Inglaterra	6.684	5	Reino Unido	15.294
6	Itália	5.066	6	China	12.296
7	Espanha	4.537	7	Itália	11.082
8	Holanda	4.077	8	Espanha	10.808

2012			2018		
Posição	**País**	**Estudos**	**Posição**	**País**	**Estudos**
9	Bélgica	3.810	9	Coreia do Sul	9.271
10	Israel	3.564	10	Holanda	8.296
11	Coreia do Sul	3.415	11	Bélgica	8.203
12	Austrália	3.344	12	Dinamarca	6.887
13	Dinamarca	3.211	13	Israel	6.717
14	China	2.979	14	Brasil	6.458
15	Brasil	2.843	15	Austrália	6.271
16	Polônia	2.741	16	Suíça	5.673
17	Suécia	2.665	17	Polônia	5.608
18	Suíça	2.634	18	Taiwan	5.511
19	Taiwan	2.587	19	Suécia	5.350
20	Áustria	2.394	20	Japão	5.111

Fonte: Elaborado pelos autores deste capítulo

Com relação ao Brasil, é possível ver que não houve um grande avanço, pois o país subiu apenas uma posição. Vale ressaltar que há no mercado brasileiro a prevalência da participação de empresas multinacionais, ainda que haja uma parcela relevante de laboratórios públicos, principalmente aqueles que produzem vacinas, portanto, apenas sete empresas nacionais estariam entre as 20 maiores indústrias farmacêuticas instaladas no país (GOMES *et al.*, 2012; CALIXTO; SIQUEIRA JÚNIOR, 2008).

Ainda, segundo Gomes *et al.* (2012), o país é detentor de estudos em etapas de menor densidade e risco tecnológico, como a fase multicêntrica, desde 2001. E segundo Calixto e Siqueira Júnior (2008), a maioria dos insumos farmacêuticos e de alguns

medicamentos é importada de países desenvolvidos ou em desenvolvimento, como China, Índia, Israel e Coreia.

Papel da ANVISA no Registro de Medicamentos

No Brasil, os medicamentos são registrados na Agência nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED). Estão incluídas no GGMED: Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos (GEPEC), Gerência de Medicamentos Similares (GEMES), Gerência de Medicamentos Genéricos (GEMEG), Gerência de Medicamentos Isentos, Fitoterápicos e Homeopáticos (GMEFH), Unidade de Produtos Biológicos e Hemoderivados (UPBIH), Unidade de Produtos Controlados (UPROC) e Unidade de Farmacovigilância (UFARM).

Todas essas gerências e unidades, com exceção das duas últimas, desempenham o papel de registrar, avaliar as alterações e as inclusões feitas após o registro e a renovação desses medicamentos.

A avaliação de um pedido de registro é comumente divida em três partes, sendo: análise farmacotécnica, que por sua vez pode ser divida em duas etapas (conferência documental e análise do pedido de registro); análise de eficácia; e análise de segurança.

Existem dois prazos para concessão de registros, conforme prevê a Lei n. 13.411/2016, de 28 de dezembro de 2016, são eles:

> 2º Os prazos máximos para a decisão final nos processos de registro e de alteração pós-registro de medicamento serão, respectivamente: I – para a categoria prioritária, de cento e vinte dias e de sessenta dias, contados a partir da data do respectivo protocolo de priorização; II – para a categoria ordinária, de trezentos e sessenta e cinco dias e de cento e oitenta dias, contados a partir da data do respectivo protocolo de registro ou de alteração pós-registro.

Com base na RDC n. 200, de 26 de dezembro de 2017, no que diz respeito aos requisitos específicos para o registro de medicamento novo, estão:

> Art. 27. A empresa poderá apresentar, excepcionalmente, o relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II concluídos e estudos de fase III iniciados com vistas a requerer o registro de medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, desde que seja demonstrada para ambos os casos como necessidade médica não atendida.
>
> Parágrafo único. Em casos específicos nos quais os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento, a empresa poderá submeter o pedido de registro após a conclusão dos estudos de fase II.

Cenário Atual no Registro de Medicamentos

Apesar do que é preconizado pela lei, a ANVISA não consegue cumprir os prazos estabelecidos. Atualmente, o registro de medicamentos novos leva 734 dias. A situação é ainda pior quando se trata do registro de genéricos e similares e de inovadores, chegando respectivamente a 1.286 e 1.224 dias (ANVISA, 2018a).

Um aspecto relevante é a prévia anuência de patentes para produtos e processos farmacêuticos por parte da ANVISA, em que a agência reguladora analisa os pedidos de patente, verificando se há risco à saúde ou se o pedido apresenta potencial uso das políticas voltadas à saúde pública, sendo analisado o correto atendimento aos requisitos de patenteabilidade estabelecidos pela Lei n. 9.279/1996 (Lei da Propriedade Industrial) para fins de subsídios ao exame do INPI (ANVISA, 2018b).

Diante do atraso no prazo da análise de registro de medicamentos e da importância da anuência prévia e das pressões sofridas pelos órgãos, a ANVISA e o INPI assinaram no dia 12

de abril de 2017 uma portaria conjunta que promete agilizar as análises e facilitar a chegada de novos genéricos ao mercado. Nesse caso, a ANVISA será responsável por analisar os pedidos frente ao impacto à saúde pública, além de enviar subsídios para o exame no INPI e o INPI será responsável por avaliar os critérios de patenteabilidade. (ANVISA, 2017).

Com as mudanças propostas, acredita-se que o tempo de desenvolvimento de um novo medicamento até a aprovação do registro pela ANVISA se assemelhe aos prazos apresentados na Figura 11; apesar de que se sabe da existência de vários outros gargalos, como a rigorosidade documental pelas agências regulatórias, tanto na parte de pesquisa quanto no registro do medicamento, o que torna o processo burocrático e lento.

Figura 11 – Linha do tempo do desenvolvimento de medicamento novo

Fonte: Aché (2014)

"Quebras de Patentes" e Licenciamento Compulsório

O licenciamento compulsório é um instituto jurídico de natureza pública, mas que também pode adquirir natureza privada. Ele é popularmente conhecido como "quebra de

patente" e ganhou grande repercussão na mídia a partir de 2007, com o licenciamento compulsório do Efavirenz, pertencente ao Laboratório Merck Sharp & Dohme por parte do governo brasileiro.

Embora o caso do Efavirenz tenha se configurado como uma licença compulsória de uma patente farmacêutica, deflagrada pelo governo federal, e em prol do interesse público, convém desde já deixar claro que esse instituto pode ser direcionado a qualquer tipo de invento, podendo inclusive ser requerido pelo particular em diversas modalidades que serão destacadas a seguir.

Da Proteção Patentária e suas Limitações

A patente é um instrumento que visa resguardar o esforço e a criatividade do inventor, que, ao tornar pública a invenção, recebe do estado o direito exclusivo sobre sua criação. Esse monopólio surge como uma verdadeira exceção à regra da livre concorrência e da livre iniciativa e encontra resguardo na Constituição Federal de 1988, no artigo 5º, inciso XXIX:

> XXIX – alei assegurará aos autores de inventos industriais privilégio temporário para sua utilização, bem como proteção às criações industriais, à propriedade das marcas, aos nomes de empresas e a outros signos distintivos, tendo em vista o interesse social e o desenvolvimento tecnológico e econômico do País [...] (BRASIL, 1988, art. 5º)

Contudo, assim como todos os demais direitos, ela não pode ser tomado como um valor absoluto, devendo ser interpretado em consonância com os princípios constitucionais e demais leis e valores jurídicos.

O próprio inciso XXIX determina que o privilégio autoral seja temporário e sujeito aos requisitos do interesse social e o desenvolvimento tecnológico e econômico do país. Assim sendo,

o licenciamento compulsório nada mais é do que uma cláusula que permite a relativização do monopólio patentário quando este violar ou atentar contra outros valores jurídicos. Entre os princípios constitucionais resguardados estão: a dignidade da vida humana e os valores sociais do trabalho e da livre iniciativa e a função social da propriedade.

Legislação Aplicável

O Instituto do Licenciamento Compulsório está positivado na Lei de Propriedade Industrial (Lei n. 9.279/1996), artigos 68 a 74, e regulamentado pelo Decreto n. 3.201/1999 e Decreto n. 4.830/2003.

Ele também é amplamente reconhecido em Tratados Internacionais dos quais o Brasil é signatário, entre os quais destacamos o acordo TRIPs (Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights).

Segundo o que prevê o artigo 31 do TRIPs, para que haja o licenciamento compulsório, é necessário que sejam satisfeitas as seguintes condições:

a) análise do mérito individual de cada autorização;
b) prévia tentativa de licenciamento voluntário, o qual não teve sucesso devido ao transcurso de um prazo, ou por não alcançar termos e condições comerciais razoáveis;
c) alcance e duração do licenciamento devem ser restritos ao objetivo da autorização;
d) autorização será não exclusiva; a autorização será intransferível exceto se a empresa ou a parte da empresa que usufruir da patente for transferida;

e) o titular da patente deverá ser adequadamente recompensado pelo uso, levando em consideração o valor econômico da autorização.

A legislação brasileira recepcionou esse tratado por meio do Decreto n. 1.355/94, que determinou o cumprimento do tratado de forma integral. Alguns dispositivos também foram recepcionados pela Lei de Propriedade Industrial (Lei n. 9.279/96):

a) a concessão de licença compulsória é sempre sem exclusividade e não se admite sublicenciamento (artigo 72);
b) a remuneração considerará as circunstancias de cada caso, levada em conta obrigatoriamente o valor econômico do licenciamento (artigo 73, § 6º);
c) a transmissão da licença só poderá ocorrer mediante a cessão, alienação ou arrendamento da parte da empresa que explore a licença (artigo 74, §3º).

A Lei de Propriedade Industrial também inseriu algumas exigências próprias: a exploração econômica deve ser iniciada dentro de um ano da concessão da licença e pode ser interrompida por até um ano (BRASIL, 1996, art. 74).

Quanto ao requerente, o instituto em questão pode ser dividido em licenças requeridas por particulares e licenças requeridas pela administração.

Requerimento de Licenciamento Compulsório por Particulares

Três hipóteses ensejam o requerimento pelo particular: quando houver abuso do direito, quando houver abuso do poder econômico ou quando houver relação de dependência.

O abuso de direito ocorre quando um direito é utilizado especificamente para ferir os direitos de outrem, se trata de uma construção doutrinária e jurídica que foi positivada no Código Civil de 2002:

> Art. 187. Também comete ato ilícito o titular de um direito que, ao exercê-lo, excede manifestamente os limites impostos pelo seu fim econômico ou social, pela boa-fé ou pelos bons costumes. (BRASIL, 2002, art. 187)

Abuso do poder econômico, por sua vez ocorre quando uma pessoa física ou jurídica utiliza seu poder econômico para impedir a livre iniciativa e a concorrência. Isso ocorre, por exemplo, quando uma empresa adquire várias patentes das quais não pretende fazer uso econômico com a finalidade de turvar a atividade econômica das concorrentes.

Em ambos os casos, o abuso de direito ou econômico poderá ser comprovado por decisão administrativa ou judicial; ou ainda pela comprovação de que o objeto da patente não está sendo explorado no território brasileiro, seja por falta de fabricação, ou fabricação incompleta do produto, ou, ainda, pela falta de uso integral do processo patenteado, ressalvados os casos de inviabilidade econômica, quando será admitida a importação. Também poderá ser requerida caso a comercialização do objeto não satisfaça às necessidades do mercado.

A terceira modalidade é a Dependência prevista no artigo 70 da LPI, que ocorre quando surge uma inovação patenteável que represente melhoria significativa e que não possa ser explorada economicamente sem o licenciamento de uma segunda patente. Nesse caso, é possível que o proprietário da primeira patente requeira compulsoriamente a licença da segunda. Contudo será concedida uma licença-cruzada autorizando o proprietário da segunda licença a explorar a primeira. Isso ocorre frequentemente

em casos que envolvam uma patente de processo e uma patente de produto, quando um não pode ser utilizado sem o outro.

Procedimento de Requerimento

Nos três casos compete à pessoa interessada apresentar requerimento perante o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), nesse requerimento, ela deverá demonstrar:

a) Que tem legítimo interesse, sendo detentor de capacidade técnica e econômica para realizar a exploração econômica do objeto, com destinação majoritária para o mercado interno.
b) Que já tentou negociar com o proprietário da patente, especificando as condições que ofereceu para ele.
c) Que tenham transcorrido três anos desde a concessão da patente, caso o requerimento tenha sido apresentado devido à não exploração do objeto no território nacional, ou exploração insuficiente.
d) Que possui provas concretas para alegar abuso de direito, abuso econômico, relação de dependência, ou hipossuficiência na exploração do objeto.

Após o requerimento, será concedido um prazo de 60 dias para que o titular apresente contestação e, caso não o faça, serão considerados e aceitos os termos propostos no requerimento.

A contestação poderá apresentar uma contraproposta de condições para a exploração ou, ainda, pleitear a impossibilidade do licenciamento compulsório comprovando algum dos seguintes casos:

a) que o desuso ocorre por motivos legítimos;
b) que está realizando esforços sérios e efetivos na preparação para a exploração;
c) que não pode fabricar ou comercializar o objeto por obstáculo legal.

Recebida a contestação, o INPI poderá determinar o cumprimento de diligências, inclusive a órgãos e entidades da administração pública direta, ou indireta, devendo então designar uma comissão para arbitrar a remuneração que será paga ao titular; essa comissão poderá incluir especialistas que não pertençam aos quadros do INPI.

Terminada a instrução, ou seja, cumpridas todas as diligências determinadas pelo INPI e pela comissão de arbitragem, esta decidirá em um prazo de 60 dias acerca da concessão da licença e de suas condições.

Licenciamento Compulsório por Parte do Poder Executivo Federal

O artigo 71 da Lei de Propriedade Industrial define os requisitos para o Licenciamento compulsório por parte do estado, que, para maior clareza, está transcrito a seguir:

> Art. 71. Nos casos de emergência nacional ou interesse público, declarados em ato do Poder Executivo Federal, desde que o titular da patente ou seu licenciado não atenda a essa necessidade, poderá ser concedida, de ofício, licença compulsória, temporária e não exclusiva, para a exploração da patente, sem prejuízo dos direitos do respectivo titular. (BRASIL, 1996, art. 71)

A emergência nacional é um estado grave, urgente, de abrangência nacional que implica grave ameaça para a coletividade. Por outro lado, o interesse público não requer que

haja uma ameaça que atinja a todo o país e sim o interesse de parte da coletividade social. Conforme abordado anteriormente, essas duas hipóteses só podem ser invocadas se houver um perigo real de que o monopólio patentear esteja implicando aos demais direitos da sociedade.

Nesse caso, o Presidente da República poderá licenciar compulsoriamente a patente por ato de ofício, seja para atender a uma emergência de nível nacional ou para atender a um interesse público, manifestado pela própria Presidência ou a pedido de outro ente da administração direta ou indireta.

Essa licença será não exclusiva e deverá ter uma duração limitada, que deverá se encerrar quando passar o estado de emergência, ou quando tiver encerrado o interesse público. Ela também deverá remunerar o proprietário da patente de forma justa.

Referências

ACHÉ. **Relatório Anual 2013**. São Paulo, 2014. Disponível em: http://www.ache.com.br/relatorioanual-2013/pt/funil-inovacao.html. Acesso em: 4 ago. 2018.

AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS. Por Denise Monteiro[2007]. Disponível em: https://agencia.fiocruz.br/acordo-para-produ%C3%A7%C3%A3o-de-insulina-apresenta-os-primeiros-resultados. Acesso em: 27 abr. 2019.

ALLISON, L. A. **Fundamental Molecular Biology**. Oxford: Blackwell Publishing Ltd., 2007. p. 184.

ÂMBITO JURÍDICO. O seu portal Jurídico na internet. **Consumidor**: Legislação brasileira e argentina sobre rotulagem de embalagens de alimentos facilita integração comercial no MERCOSUL, e influi nos direitos do consumidor. Por Hector Sebastian Mista e Júpiter Palagi de Souza. [2018]. Disponível em:

http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=374. Acesso em: 28 abr. 2019.

ANGELIS, C. *et al.* Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. **N Engl J Med**, [*S.l.*], v. 351, p. 1.250-1.251, 2004.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **ANVISA e INPI**: acordo acelera análise de patentes. Brasília, 2017. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-e-inpi-acordo-acelera-analise-de-patentes/219201?p_p_auth=XWdWdtXi&inheritRedirect=false. Acesso em: 4 ago. 2018.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Organismos Geneticamente Modificados**. 2018c. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/organismos-geneticamente-modificados. Acesso em: 30 jul. 2018.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Regularização de Produtos- Medicamentos**: Fila de Análise. Brasília, 2018a. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/fila-de-analise. Acesso em: 4 ago. 2018.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Regularização de Produtos- Medicamentos**: Prévia Anuência. Brasília, 2018b. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/propriedade-intelectual/previa-anuencia. Acesso em: 4 ago. 2018.

BARATA, Lauro E. S. A economia verde: Amazônia. **Cienc. Cult**., São Paulo, v. 64, n. 3, 2012. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252012000300011. Acesso em: 30 jul. 2018.

BARBOSA FILHO, F. A crise econômica de 2014/2017. **Estud. Av.**, São Paulo, v. 31, n. 89, p. 51-60, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142017000100051&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 3 ago. 2018.

BARBOSA, D. **Patentes de Invenção – Licenças Compulsórias**, 2002. Publicação própria. Disponível em: http://denisbarbosa.addr.com/101.rtf. Acesso em: 30 jul. 2018.

BEUZEKOM, Brigitte van; ARUNDEL, Anthony. **OECD Biotechnology Statistics 2009**. p. 9. Disponível em: http://www.oecd.org/dataoecd/4/23/42833898.pdf. Acesso em: 26 jul. 2018.

BEZERRA, M. G. F. **Cientistas, visitantes e guias nativos na construção de ciência e paisagem na Floresta Nacional de Caxiuanã**. 2008. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Pará, Belém, 2008.

BIOTECNOLOGIA 2015 – BIOS. **Material Didático BioS**. Published on Sep 14, 2015. Disponível em: https//issuu.com/davidneri/docs/biotecnologia 2015 1 /30. Acesso em: 15 maio 2019.

BIREME – BIBLIOTECA REGIONAL DE MEDICINA. OMS. **Brasil inaugura sistema para registro de ensaios clínicos**, 2010. Disponível em: https://www.paho.org/bireme/index.php?option=com_content&view=article&id=62:brasil-inaugura-sistema-para-registro-de-ensaios-clinicos&Itemid=183&lang=pt. Acesso em: 31 jul. 2018

BOURDIEU, Pierre. A identidade e a representação: elementos para uma reflexão crítica sobre a idéia de região. *In*: BOURDIEU, Pierre. **O poder simbólico**. Tradução de Fernando Tomás. 9. ed. Rio de Janeiro: Bertrand Brasil, 2006. p. 107-132.

BOURDIEU, Pierre. O campo científico. *In*: ORTIZ, Renato (org). **Pierre Bourdieu:** Sociologia. São Paulo: Ática. 1983. p. 122-155.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Senado Federal; Centro Gráfico, 1988. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicaocompilado.htm. Acesso em: 30 jul. 2018.

BRASIL. **Decreto n. 1.355, de 30 de dezembro de 1994**. Promulga o TRIPs. Disponível em: http://www.inpi.gov.br/legislacao-1/27-trips-portugues1.pdf. Acesso em: 30 jul. 2018.

BRASIL. **Decreto n. 3.201, de 6 de outubro de 1999**. Regulamenta o licenciamento compulsório. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/D3201.htm. Acesso em: 30 jul. 2018.

BRASIL. **Decreto n. 4.830, de 4 de setembro de 2003**. Modifica o regulamento do licenciamento compulsório. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2003/D4830.htm#art1. Acesso em: 30 jul. 2018.

BRASIL. **Lei n. 10.406, 10 de janeiro de 2002**. Código Civil. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/2002/L10406compilada.htm. Acesso em: 30 jul. 2018.

BRASIL. **Lei n. 13.123, de 20 de maio de 2015**. Regulamenta o inciso II do § 1º e o § 4º do art. 225 da Constituição Federal, o Artigo 1, a alínea *j* do Artigo 8, a alínea *c* do Artigo 10, o Artigo 15 e os §§ 3º e 4º do Artigo 16 da Convenção sobre Diversidade Biológica, promulgada pelo Decreto no 2.519, de 16 de março de 1998; dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade; revoga a Medida Provisória no

2.186-16, de 23 de agosto de 2001; e dá outras providências. Disponível em: http://www2.planalto.gov.br. Acesso em: 30 jul. 2018.

BRASIL. **Lei n. 13.411, de 28 de dezembro de 2016**. Dispõe sobre a "Vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos" Órgão emissor: Congresso Nacional. Disponível em: http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2016/lei-13411-28-dezembro-2016-784151-publicacaooriginal-151761-pl.html. Acesso em: 4 ago. 2018.

BRASIL. **Lei n. 9.279, de 14 de maio de 1996**. Lei de Propriedade Industrial. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9279.htm#art244. Acesso em: 30 jul. 2018.

BRASIL. **Medida Provisória n. 2.186-16, de 23 de agosto de 2001**. Regulamenta o inciso II do § 1º e o § 4º do art. 225 da Constituição, os arts. 1º, 8º, alínea j, 10, alínea c, 15 e 16, alíneas 3 e 4 da Convenção sobre Diversidade Biológica, dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado, a repartição de benefícios e o acesso à tecnologia e transferência de tecnologia para sua conservação e utilização, e dá outras providências. Disponível em: https://www.jusbrasil.com.br/topicos/11129937/medida-provisoria-n-2186-16-de-23-de-agosto-de-2001. Acesso em: 30 jul. 2018.

BRASIL. **Resolução da Diretoria Colegiada RDC n. 200, de 26 de dezembro de 2017**. Dispõe sobre os "Critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéricos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras

providências" Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3836387/RDC_200_2017_COMP.pdf/3b8c3b31-24cb-4951-a2d8-8e6e2a48702f. Acesso em: 4 ago. 2018.

BRASIL. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

CALIXTO, J.; SIQUEIRA JÚNIOR, J. Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios**. Gazeta Médica da Bahia**, Bahia, Suplemento 1, v. 78, p. 98-106, 2008.

CARVALHO, P. O direito internacional da propriedade intelectual: a relação da patente farmacêutica com o acesso a medicamentos. **Revista da Faculdade de Direito**, Universidade de São Paulo, São Paulo, v. 103, p. 843-874, jan., 2008. Disponível em: http://www.revistas.usp.br/rfdusp/article/view/67831. Acesso em: 4 ago. 2018.

CHEN, H. L.; CHANG, J. K.; TANG, R. B. Current recommendations for the Japanese encephalitis vaccine. **J.Chin. Med.Assoc**., [*S.l.*], v. 78, n. 5, p. 271-275, 2015.

COLLEGE SOUTH – **East Norway**. 2017. Disponível em: https://brage.bibsys.no/xmlui/bitstream/handle/11250/2452831/Master2017Bakke.pdf?sequence=1. Acesso em: 30 jun. 2018.

COX, D. B. T.; PLATT, R. J.; ZHANG, F. Therapeutic genome editing: prospects and challenges. **Nat Med.**, [*S.l.*], v. 21, n. 2, p. 121-131, 2015.

CROMMELIN, D. J. *et al*. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. **Int. J. Pharm.**, [*S.l.*], v. 266, n. 1 e 2, p. 3-16, 2003.

DENG, Y.; WANG, C. C.; CHOY, K. W. Therapeutic potentials of gene silencing by RNA interference: principles, challenges, and new strategies. **Gene**, [*S.l.*], v. 538, n. 2, p. 217-227, 2014.

DHS – DEPARTMENT OF HOMELAND SECURITY SCIENCE AND TECHNOLOGY READINESS LEVEL CALCULATOR (Ver 1.1). **Final Report and User's Manual**. September 30, 2009. (Prepared for Department of Homeland Security Science and Technology)

DICKERSIN, K.; RENNIE, D. Registering clinical trials. **JAMA**. [*S.l.*], v. 290, n. 4, p. 516-523, 2009.

DoD – DEPARTMENT OF DEFENSE. **Manufacturing Technology Program**. Manufacturing Readiness Level (MRL) Deskbook Version 2.2.1. October, 2012. Disponível em: http://www.dodmrl.com/MRL_Deskbook_V2_21.pdf. Acesso em: 21 jun. 2018.

DoD – DEPARTMENT OF DEFENSE. **Technology Readiness Assessment (TRA) Deskbook**. 2005. Prepared by the Deputy Under Secretary of Defense for Science and Technology (DUSD(S&T)). Disponível em: https://spacese.spacegrant.org/SEModules/Technology%20Mods/TRA-TRL_2005%20DoD.pdf. Acesso em: 21 jun. 2018.

EFB – EUROPEAN FEDERATION OF BIOTECHNOLOGY. **What's What In Biotechnology?** Task Group On Public Perceptions of Biotechnology, 2007. p. 1. Disponível em: http://efbpublic.org/Members/admin/library/Library_Card.2004-03-30.4055353969. Acesso em: 21 jul. 2018.

ELIAS, F. Patente de Medicamento: a questão do licenciamento compulsório do Efavirenz. **Revista Eletrônica de Direito Internacional**, [*on-line*], v. IV, p. 336-361, 2009. Disponível em: http://centrodireitointernacional.com.br/static/revistaeletronica/volume4/arquivos_pdf/sumario/art_v4_XII.pdf. Acesso em: 21 jul. 2018.

ENGENHARIA GENÉTICA. **A genética no nosso dia-a-dia**: para o bem ou para o mal? Scooped by Ângela Gouveia. [2018]. Disponível em: https://www.scoop.it/topic/engenharia-genetica. Acesso em: 15 maio 2019.

EPO – EUROPEAN PATENT OFFICE. **Documentation**, 1999. Disponível em: https://www.epo.org/applying/online-services/online-filing/documentation.html. Acesso em: 31 jul. 2018.

FSD – **Food Safety Department**. **Modern food biotechnology, human health and development**: an evidence- based study, World Health Organization, 2005. p. 1-2. Disponível em: http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/biotech_en.pdf. Acesso em: 24 jul.2018.

GOMES, R. *et al*. **Ciência em Ação**: como seguir cientistas e engenheiros sociedade afora. Tradução de Ivone C. Benedetti: revisão de tradução de Jesus de Paula Assis. São Paulo: Editora Unesp. 2000.

GOMES, R. *et al*. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. **BNDES Setorial**, [*S.l.*], v. 36, p. 45-84, 2012.

HOPKINS, M. M. Putting pharmacogenetics into practice. **Nature Biotechnology**, [*S.l.*], v. 24, n. 4, p. 403-421, 2006.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA. **Agência de notícias**. 2017. Disponível em: http://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-

imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/18915-conta-satelite-de-saude-release. Acesso em: 08 de maio de 2019.

ICH – INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTES FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE – ICH. **Guideline for Good Clinical Plactice.** ICH Harmoniset Tripartite Guideline- 1996.

ICTRP – INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM. 2019. Disponível em http://apps.who.int/trialsearch/. Acesso em: 15 de maio de 2019.

IMAGENS GOOGLE. [2018]. Disponível em: https://www.google.com.br/search?q=peixe+brilha+no+escuro+Taiwan+2003&tbm=isch&source=hp&sa=X&ved=2ahUKEwjXj5zX58rhAhWKIbkGHU_wBjcQsAR6BAgJEAE&biw=1366&bih=625#imgdii=WNQa3ghJ9wa8RM:&imgrc=b0qP45MZJslUeM. Acesso em: 15 maio 2019.

INCRÍVEL CLUB. **3 maneiras simples de distinguir os alimentos transgênicos.** [2018]. Disponível em: https://incrivel.club/criatividade-saude/3-maneiras-simples-de-distinguir-os-alimentos-transgenicos-289210/. Acesso em: 15 maio 2019.

INTERFARMA – ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. **Guia 2016**. Interfarma, 2017. Disponível em: https://goo.gl/wJTLka. Acesso em: 5 ago. 2018.

KAHN, J. Race-ing Patents/Patenting Race: An Emerging Political Geography of Intellectual Property in Biotechnology. **Rev**, [*S.l.*], p. 362- 381, 2007.

KAWAKAMI, K.; YAMANE, H. Pesquisa clínica no Japão: caminhos para aliviar cargas regulatórias desnecessárias.

R. Eletr. De Com. Inf. Inov. Saúde, Rio de janeiro, v. 1, n. 1, p. 57-61, 2007.

MANKINS, John C. **Technology Readiness Levels:** a White Paper. April 6, 1995. Advanced Concepts Office. Office of Space Access and Technology NASA.

McHUGHEN, A. Public perceptions of biotechnology. **Biotechnol. J**., [*S.l.*], v. 2, p. 1.105-1.111, 2007.

MORESI, Eduardo Amadeu Dutra; BARBOSA, Jair Alves; BRAGA Filho, Mário de Oliveira. **Modelos para analisar níveis de prontidão de inovação:** Memorias de la Séptima Conferencia Iberoamericana de Complejidad, Informática y Cibernética, CICIC, 2017.

MUELLER, J. M. Biotechnology Patenting In India: Will Bio-Generics Lead A "Sunrise Industry" **To Bio-Innovation**, [*S.l.*], v. 76, n. 437, p. 439-53, 2007.

NAIR, A. J. **Introduction to Biotechnology and Genetic Engineering**. New Delhi: Infinity Science Press Llc. 2007. p. 34.

NAUMANN, A. B. Biotechnology: Recent Developments In Patent Law. **AHA, Journal of Health Law,** [*S.l.*], v. 20, n. 2, p. 17-21, 1987.

NIH – NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **ClinicalTrials.gov**, 2018a. Disponível em: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home. Acesso em: 31 jul. 2018.

NIH – NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Office of AIDS Research History**, 2018b. Disponível em: https://www.oar.nih.gov/about_oar/history.asp. Acesso em: 31 jul. 2018.

OCDE – ORGANIZAÇÃO DE COOPERAÇÃO E DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO. **Manual de Oslo:** diretrizes para a coleta e interpretação de dados sobre inovação tecnológica. 3. ed. [*S.l.*]: FINEP, 2006.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SÁUDE. **48º Conselho Diretor, 60ª Sessão do Comitê Regional:** a Contribuição Regional ao Fórum Ministerial Mundial sobre Pesquisas em Saúde, Washington, D.C., EUA, 2008.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **58º Assembleia Mundial da Saúde:** Cúpula Ministerial sobre Pesquisa em Saúde. Cidade do México, México, 2005.

PEACOCK, K. W. **Biotechnology and genetic engineering**. New York: Infobase Publishing, 2010. p. 11.

QUINTELLA, Heitor Luiz Murat de Meirelles; ROCHA, Henrique Martins. Nível de maturidade e comparação dos PDPs de produtos automotivos. **Produção**, [*S.l.*], v. 17, n. 1, p. 199-217, jan./abr. 2007. Disponivel em: http://www.scielo.br/pdf/prod/v17n1/13.pdf. Acesso em: 21 jun. 2018.

RAUEN, A. T. **Políticas de inovação pelo lado da demanda no Brasil**. Brasília, DF: Ipea, 2017.

RODRIGUES JÚNIOR, E. B. **Tutela jurídica dos recursos da biodiversidade, dos conhecimentos tradicionais e do folclore**: uma abordagem de desenvolvimento sustentável. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

RYAN, P.; O'UINN, S. V. S. Stem Cells And The Uneasy Interplay Between The Federal Bench And The Lab Bench. **Duke L. & Tech**. [*S.l.*], v. 2, 2011.

SHINN, Terry. Hiérarchies des chercheurs et formes des recherches. **Actes de la Recherche en Sciences Sociales**, [*S.l.*], n. 74, p. 2-22, set., 1988.

SILVA NETO, Almiro Martins. **Método para Avalição do grau de maturidade no processo de desenvolvimento de produtos da indústria metal mecânica**. 2015. Dissertação

(Mestrado Profissional) – Instituto Tecnológico da Aeronáutica, São Paulo, 2015. Disponível em: http://www.fcmfmpep.org.br/site/sites/default/files/dissertacoes/turma2/Almiro_dp_078_2015.pdf. Acesso em: 21 jun. 2018.

STRAUB, Jeremy. In search of technology readiness level (TRL) 10**. Aerospace Science and Technology**, [*S.l.*], v. 46, p. 312-320, 2015.

STRICKLAND, Debbie (ed.). **The Guide to Biotechnology**: (Biotechnology Industry Organization), p. 1. 2009. Disponível em: http://www.pacontrol.com/download/BiotechGuide.pdf. Acesso em: 21 jul. 2018.

THE GUARDIAN. **Glaxo faces drug fraud lawsuit**, 2004. Disponível em: https://www.theguardian.com/business/2004/jun/03/mentalhealth.medicineandhealth. Acesso em: 31 jul. 2018.

TOMAZZONI, M. I.; NEGRELLE, R. R. B.; CENTA, M. L. Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica. **Texto Contexto Enferm**, [*S.l.*], v. 15, n. 1, p. 115- 21, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-07072006000100014&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 30 jul. 2018.

TRL – TECHNOLOGY READINESS ASSESSMENT GUIDE (DOE G 413.3-4). **United States Department of Energy**, Office of Management. Sep., 15, 2011.

TUFTS – TUFTS CENTER FOR THE STUDY OF DRUG DEVELOPMENT. **Tufts CSDD assessment of cost to develop and win marketing approval for a new drug now published**. [2018]. Disponível em: http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/tufts_csdd_rd_cost_study_now_published. Acesso em: 30 jul. 2018.

UK. **Parlamento do Reino Unido**. The Strategy for Regenerative Medicine in the UK broke down available public funding for regenerative medicine research by technology readiness level (TRL), Science and Technology Committee. 2018. Disponível em: https://publications.parliament.uk/pa/ld201314/ldselect/ldsctech/23/2306.htm. Acesso em: 4 ago. 2018.

UNCTD – UNITED NATIONS CONFERENCE ON TRADE AND DEVELOPMENT. Key Issues In Biotechnology, UNCTAD/ITE/TEB/10 p. 8, 2002. Disponível em: http://www.unctad.org/en/docs/poitetebd10.en.pdf. Acesso em: 29 jul. 2018.

USPTO. **Publishes First Patent**. 2001. Disponível em: https://www.uspto.gov/about-us/news-updates/uspto-publishes-first-patent-application. Acesso em: 31 jul. 2018.

VELHO, Sérgio Roberto Knorr *et al*. Nível de Maturidade Tecnológica: uma sistemática para ordenar tecnologias. **Parc. Estrat**., Brasília, DF, v. 22, n. 45, p. 119-140, jul.-dez., 2017.

VIANAA, Joana Coelho, MOTA Caroline Maria de Miranda. Enhancing Organizational Project Management Maturity: a framework based on the value focused thinking model. **Production**, [*S.l.*], v. 26, n. 2, p. 313-329, abr./jun. 2016. Disonivel em: http://www.scielo.br/pdf/prod/v26n2/0103-6513-prod-0103-6513169913.pdf. Acesso em: 2 jun. 2018.

WADMAN, M. Dolly: A Decade On. **Special Report, NATURE**, [*S.l.*], v. 22, p. 800-832, 2007.

ZAID, A. *et al*. **Glossary of biotechnology and genetic engineering.** FAO Research and Technology Paper 7. Food and Agriculture Organization of the United Nations. [2018]. Disponível em: ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/003/X3910E/X3910E00.pdf. Acesso em: 25 jul. 2018.

APÊNDICE 6 – CAMPANHA DE MARKETING DE PI PARA A EMPRESA QUINTELLA E SICUPIRA ADVOCACIA

Dado o tamanho do arquivo, será enviado num arquivo separado, para que o texto dissertativo não seja grande demais. A compilação das imagens é:

Fonte: Autoria própria (2021). Disponível em https://www.instagram.com/quintellasicupira/. Acesso em 30jan2022

CAMPANHA DE MARKETING DE PI

CRIAÇÃO DE ARTE E CONTEÚDO PARA REDES SOCIAIS DA EMPRESA QUINTELLA & SICUPIRA ADVOCACIA

SALVADOR/ BAHIA

2021

Sumário

Breve explicação: 3
1. Porque Registrar sua Marca: 4
2. É Possível Transferir uma Marca? 5
3. A Marca Pode Pertencer a Mais de Uma Pessoa? 6
4. Cuidados Nos Registros de Patente: 7
5. Direitos autorais de posts de blog: 8
6. Mascote: É marca ou personagem? 9

Breve explicação:

Atualmente as redes sociais já fazem parte do cotidiano das pessoas. Os aplicativos mais conhecidos e mais usados atualmente, segundo o site resultadosdigitais.com.br em 24 de agosto deste ano, são:

- Facebook. 2,85 bilhões.
- YouTube. 2,29 bilhões.
- WhatsApp. 2 bilhões.
- Instagram. 1,39 bilhão.
- Facebook Messenger. 1,3 bilhão.
- WeChat. 1,24 bilhão.
- LinkedIn. 768 milhões.
- TikTok. 732 milhões.

Diante disso, publicações feitas no Facebook e no Instagram, tem sido cada vez mais usadas por empresas afins de vender produtos e/ou serviços, ou captar novos clientes. E desta maneira, optou-se por usar desses dois veículos para a realização da campanha digital do escritório Quintella & Sicupira Advocacia, de forma direcionada ao público interessado em PI.

As publicações feitas para a campanha de PI seguiram o mesmo formato para duas plataformas, sendo que no Instagram este formato é conhecido como *Feed*. Para cada postagem foi criado um *Card* (a imagem ou também chamada de arte), uma Legenda (o corpo do texto), e a lista de *Hashtags* (ou palavras-chaves).

---

1. Porque Registrar sua Marca:

1.1 Arte:

Fonte: Autoria Própria (2021)

1.2 Legenda:

Bem-vindos! Ao longo das próximas semanas vamos repassar várias dicas a respeito dos seus direitos e como proteger sua propriedade intelectual. Então fique ligado nestas dicas:

O registro da marca agrega valor à sua empresa no mercado, uma vez que você terá o direito de uso e exclusividade garantidos por lei. Além de gerar credibilidade junto aos clientes, assegura o direito de uso, transferência e comercialização, como no caso da venda da marca ou criação de uma franquia.

O que pouca gente sabe é que o registro da marca garante segurança, celeridade e redução de custos em processos jurídicos.

Quem detém a marca registrada pode processar pelo simples mau uso da marca e não precisa fazer prova do dano, quem não tem só pode recorrer a lei comercial e terá maiores dificuldades para provar que criou aquele símbolo, que sofreu danos e que, portanto, está ocorrendo concorrência desleal.

1.3 Hashtags:

#marca #marcaregistrada #registrodemarca #trademark #branding #inpi #concorrenciadesleal #titularidadedemarca #proprietariodamarca #titulardamarca #propriedadeintelectual #donodamarca

2. É Possível Transferir uma Marca?

2.1 Arte:

Fonte: Autoria Própria (2021)

2.2 Legenda:

Sim não só é possível, como com frequência a marca pode ser o maior ativo na hora da venda. Em outras palavras uma marca de sucesso pode valer mais do que o resto da empresa!

Vai uma dica: a transferência pode ser tanto de marcas já registradas, quanto para aquelas que ainda estão com o pedido de registro em andamento! Existem diversas formas de transferência de marca que podem ser requisitadas junto ao INPI, por exemplo: Transferência por cessão;

- Transferência por incorporação ou fusão;
- Transferência por cisão;
- Transferência por sucessão legítima;
- Transferência por falência.

Por isso se você é detentor de uma marca e quer transferi-la, ou quer adquirir a titularidade e o direito ao uso de uma, se acerque de todas as cautelas e aconselhamento que puder, você está cuidando do que pode vir a ser seu maior ativo.

Gostou, curta nossa página no Facebook e siga nosso Instagram para mais dicas!

2.3 Hashtags:

#marca #marcaregistrada #registrodemarca #trademark #branding #inpi #concorrenciadesleal #transferenciademarca #titularidadedemarca

#proprietariodamarca #titulardamarca #propriedadeintelectual #donodamarca

3. A Marca Pode Pertencer a Mais de Uma Pessoa?

3.1 Arte:

Fonte: Autoria Própria (2021)

3.2 Legenda:

Essa é uma grande dúvida, uma marca pode pertencer a mais de uma pessoa?

A resposta simples é sim! Sempre existiu a possibilidade de uma marca pertencer a uma empresa, ou associação. E desde 15 de setembro de 2020 passou a ser possível registrar uma marca em nome de duas ou mais pessoas físicas, ou mesmo de pessoas físicas e/ou pessoas jurídicas;

Outra resposta para essa pergunta é que a mesma marca pode pertencer 100% a pessoas distintas, bastando que sejam donos dentro de classes distintas.

E o que é classe? É a indicação dos produtos ou serviços a que a marca se destina. A mesma marca pode ser usada por exemplo em confecções e em bebidas. E, portanto, pode ter donos distintos para cada finalidade.

Isso é só uma pitada do universo das marcas!

Por isso lá vai uma última dica: Se houver copropriedade de marcas, mesmo entre sócios de uma mesma emprese é importante fazer um contrato de contitularidade de marca!

Gostou, curta nossa página no Facebook e siga nosso Instagram para mais dicas!

3.3 Hashtags:

#marca #marcaregistrada #registrodemarca #trademark #branding #inpi #concorrenciadesleal #transferenciademarca #titularidadedemarca #proprietariodamarca #titulardamarca #propriedadeintelectual #donodamarca

4. Cuidados Nos Registros de Patente:

4.1 Arte:

Fonte: Autoria Própria (2021)

4.2 Legenda:

Patente é um título de propriedade temporária de privilégio exclusivo de inventores ou detentores do direito de invenção. Ele pode ser empregado em casos de

invenções ou modelos de utilidade, que foram outorgados pelo Estado aos inventores, autores ou detentores do direito de exclusividade.

Mas para isso existem pré-requisitos a serem compridos, como atender os critérios de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial, ou ainda como nos casos de modelo de utilidade apresentarem nova forma ou disposição, que resulte em melhoria funcional na sua fabricação ou uso.

Por isso, é importante que antes de ingressar com o pedido de registro de patente, confira se sua invenção ou modelo de utilidade está dentro dos pré-requisitos exigidos pelo INPI, e faça sempre uma busca de anterioridade para garantir o aspecto de novo.

Siga-nos no Instagram ou no Facebook e não perca essa e outras dicas sobre Propriedade Intelectual.

4.3 Hashtags:

#patente #modelodeutilidade #registrodepatente #copyright #invencao #inpi #concorrenciadesleal #direitosdoautor #detentordepatente #titularidadedepatente #proprietariodepatente #propriedadeintelectual

5. Direitos autorais de posts de blog:

5.1 Arte:

Fonte: Autoria Própria (2021)

5.2 Legenda:

Uma informação pouco difundida entre os blogueiros e influencer dos meios sociais da internet é que as postagens de textos em blogs têm direitos autorais, uma vez que são obras intelectuais do autor. Por tanto, é proibido copiar ou reproduzir sem autorização prévia do autor, ou sem citá-lo.

O importante em registrar suas postagens como direito autoral é garantir a proteção do seu conteúdo, inclusive em ações judiciais, em que seria possível solicitar a remoção do texto e a indenização por danos patrimoniais e morais.

Vale ressaltar ainda, já é possível fazer a denúncia por violação de direitos autorais nas principais redes sociais e no Google. O que já garante a exclusão do conteúdo republicado indevidamente.

Fique ligado em mais dicas sobre Propriedade Intelectual e proteja sua criação ou invenção.

5.3 Hashtags:

#inpi #direitosautorais #blog #obraintelectual #autoria #plagio #sempermissao #obraliteraria #influencer #blogueiro

6. Mascote: É marca ou personagem?

6.1 Arte:

Fonte: Autoria Própria (2021)

6.2 Legenda:

Existe duas possibilidades de proteção para a mascote da sua empresa, são elas: registro de marca e registro de direitos autorais. Mas qual é a diferença entre eles? Quando a mascote é uma figura estática, ainda que seja 3D, ela deve ser registrada como marca, podendo ser registrada como marca figurativa, mista ou tridimensional.

Já na hipótese de uma caricatura ou uma mascote figurada que se mova, fale ou interaja, como por exemplo: os personagens do McDonald's, as mascotes de times, ou de produtos de limpeza, alimentos e higiene que vemos em propagandas. Elas passam a ser personagens, e devem ser registradas como direitos autorais.

Curtiu? Então continue seguindo a gente nas redes sociais para mais dicas!

6.3 Hashtags:

#marca #marcaregistrada #registrodemarca #trademark #branding #inpi #concorrenciadesleal #direitosautorais #mascote #titularidadedemarca #proprietariodamarca #titulardamarca #propriedadeintelectual #donodamarca #caricatura #criacaodepersonagem

APÊNDICE 7 – CAMPANHA DE MARKETING DE CÂNCER EM MULHERES PARA A EMPRESA QUINTELLA E SICUPIRA ADVOCACIA

Dado o tamanho do arquivo, será enviado num arquivo separado, para que o texto dissertativo não seja grande demais. O compilado das imagens é:

Fonte: Autoria própria (2021). https://www.instagram.com/quintellasicupira/. Acesso em 30jan2022

CAMPANHA DE MARKETING SOBRE O CÂNCER DE MAMA

CRIAÇÃO DA ARTE E CONTEÚDO PARA REDES SOCIAIS DA EMPRESA QUINTELLA & SICUPIRA ADVOCACIA

SALVADOR/ BAHIA

2021

Sumário

Breve explicação: 3
1. Início do Outubro Rosa 4
2. Andamento Judiciário Prioritário: 5
3. Cirurgia Reparadora: 6
4. Lei dos 60 dias: 7

Breve explicação:

Atualmente as redes sociais já fazem parte do cotidiano das pessoas. Os aplicativos mais conhecidos e mais usados atualmente, segundo o site resultadosdigitais.com.br em 24 de agosto deste ano, são:

- Facebook. 2,85 bilhões.
- YouTube. 2,29 bilhões.
- WhatsApp. 2 bilhões.
- Instagram. 1,39 bilhão.
- Facebook Messenger. 1,3 bilhão.
- WeChat. 1,24 bilhão.
- LinkedIn. 768 milhões.
- TikTok. 732 milhões.

Diante disso, publicações feitas no Facebook e no Instagram, tem sido cada vez mais usadas por empresas afins de vender produtos e/ou serviços, ou captar novos clientes. E desta maneira, optou-se por usar desses dois veículos para a realização da campanha digital do escritório Quintella & Sicupira Advocacia, de uma campanha direcionada a população feminina portadora de câncer de mama, como contribuição a sociedade, em que foram abordados os principais direitos oferecidos a elas.

Foram usadas duas formas de postagens. Para a campanha intitulada Outubro Rosa, foram usados 3 temas, um para cada semana do mês após a postagem de introdução, contendo: vídeo, texto e palavras-chaves. Enquanto que a postagem de abertura, ou também chamada de introdução, a campanha foi elaborada com: imagem, texto e palavras-chaves.

Por fim, devido a diferença existe entre as duas plataformas os vídeos do Outubro Rosa foram publicados de duas maneiras diferentes, sendo no Facebook vídeos únicos, enquanto que no Instagram foram separados em vídeos com 30 segundos de duração em publicações em formato de *Reels*. Já para a postagem de abertura o formato utilizado foi o conhecido como Feed, o qual foi composto por um *Card* (a imagem ou também chamada de arte), uma Legenda (o corpo do texto), e a lista de *Hashtags* (ou palavras-chaves).

1. Início do Outubro Rosa

1.1 Arte:

Fonte: Autoria Própria (2021)

1.2 Legenda:

Segundo o INCA – Instituto Nacional de Câncer do Ministério da Saúde, em 2020 o Brasil registrou cerca 64 mil novos casos de câncer de mama em mulheres com 30 anos ou mais de idade. Esse tipo de tumor é o que mais acomete a população feminina do país (24,5% de todos os tipos de neoplasias diagnosticadas).

E ao longo dos anos, vários direitos foram sendo adquiridos pelas pessoas com câncer, sobre tudo as mulheres com câncer de mama, veja a seguir alguns desses direitos:

- Direito a cirurgia reparadora dos seios;
- 60 dias para realizar tratamento inicial pelo SUS;
- 3 dias de folga dentro de 12 meses, sem prejuízo no salário;
- Auxílio-doença não precisa cumprir o período de carência de contribuição do INSS;
- Aposentadoria por invalidez;
- Saque do FGTS e do PIS/PASEP;
- Isenção de imposto de renda na aposentadoria;
- Transporte coletivo gratuito;

- Compra de veículos e IPVA.

A Quintella & Sicupira Advocacia se sensibiliza com a causa e por isso ao longo dos meses do Outubro Rosa e do Novembro Azul, traremos informações mais detalhadas sobre esses e outros direitos.

1.3 Hashtags:

#câncer #cancerdemama #outubrorosa #neoplasia #tumor #inca #saúde #direitos #direitosdocidadão #direitoasaude

2. Andamento Judiciário Prioritário:

2.1 Arte:

Fonte: Autoria Própria (2021)

2.2 Legenda:

Dado o Outubro Rosa, nós do escritório Quintella e Sicupira, queremos fazer um convite para que visitem nossas redes sociais.

Onde ao longo deste mês iremos trazer informações sobre os direitos das mulheres,

neste que é um momento de conscientização sobre o câncer de mama.

2.3 Hashtags:

#outubrorosa #outubrorosa2021 #cancerdemama #cancer #saude #neoplasia #tumor #direitoasaude

2.4 Link para visualização:

https://www.instagram.com/reel/CUqZ0VUlzmT/?utm_source=ig_web_copy_link

https://www.instagram.com/reel/CUqZt4pFS-I/?utm_source=ig_web_copy_link

3. Cirurgia Reparadora:

3.1 Arte:

Fonte: Autoria Própria (2021)

3.2 Legenda:

Continuando na temática do Outubro Rosa, daremos uma dica importante sobre uma lei que obriga os planos de saúde privados e o SUS a realizarem a reconstrução de

mama na hipótese de mastectomias oncológicas. Fique ligado!

3.3 Hashtags:

#outubrorosa #outubrorosa2021 #cancerdemama #cancer #saude #neoplasia #tumor #direitoasaude #cirurgiademama #cirurgiareparadora

3.4 Link para visualização:

https://www.instagram.com/reel/CU-0CKaluXq/?utm_source=ig_web_copy_link
https://www.instagram.com/reel/CU-z3L8F7NM/?utm_source=ig_web_copy_link

4. Lei dos 60 dias:

4.1 Arte:

Fonte: Autoria Própria (2021)

4.2 Legenda:

Atenção, hoje traremos uma informação para todos os portadores de neoplasias malignas: a lei 12.732, que entrou em vigor em maio de 2013, também conhecida como a Lei dos 60 Dias.

4.3 Hashtags:

#outubrorosa #outubrorosa2021 #cancerdemama #cancer #saude #neoplasia #neoplasiamaligna #tumor #direitoasaude #leidos60dias #terapiacontracancer #tratamentocontracancer

4.4 Link para visualização:

https://www.instagram.com/reel/CVSlSiKFiLP/?utm_source=ig_web_copy_link