

## O PAPEL GOVERNAMENTAL COMO ATOR ESSENCIAL PARA A P&D DE MEDICAMENTOS – UM ESTUDO DE CASO

Vera Maria Costa Marinho\* e Peter Rudolf Seidl

Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21949-900 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Waldimir Pirró e Longo

Núcleo de Estudos Estratégicos, Universidade Federal Fluminense, 24210-350 Niterói – RJ, Brasil

Recebido em 22/10/07; aceito em 11/4/08; publicado na web em 3/10/08

THE GOVERNMENT'S ROLE AS A MAIN ACTOR IN PHARMACEUTICALS R&D – A CASE STUDY. The importance of natural products as a source of new high value-added drugs has, no doubt, transformed Brazilian megadiversity into one of the country's most valuable and strategic assets. Thus the rational exploration of the Brazilian flora on an economic basis should be considered as part of a national development strategy. In this respect, governmental mechanisms to stimulate regulation on the access, bioprospection and industrial use of natural products represent a crucial issue. The aim of this paper is to show how the incentives and institutional arrangements that led to one of the greatest breakthroughs in the pharmaceutical industry, the development and commercialization of the anti-cancer agent Taxol, could be applied to the Brazilian case.

Keywords: pharmaceutical R&D; government incentives; Taxol.

### INTRODUÇÃO

Tradicionalmente, os produtos naturais têm sido fontes insubstituíveis para novos medicamentos.<sup>1</sup> Mesmo nos dias atuais, os produtos encontrados na natureza continuam a representar um papel essencial no processo de descoberta e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.<sup>2</sup> A predominância de medicamentos diretamente derivados de produtos naturais pode ser observada em algumas áreas como, por exemplo, nas terapias utilizadas em várias modalidades de câncer e no tratamento de doenças infecciosas.

Entretanto, a necessidade de coleção de compostos cada vez maiores e as dificuldades da produção em escala dos insumos naturais têm levado muitas empresas farmacêuticas a diminuírem seus esforços de pesquisa em tal sentido, priorizando métodos como, por exemplo, o *high-throughput screening*.<sup>3</sup> Mas, tais abordagens não parecem substituir de forma satisfatória processos através dos quais substâncias naturais podem ser utilizadas como ponto de partida para modificações estruturais específicas.<sup>4,5</sup>

Considerando que incentivos de natureza não fiscal para setores produtivos, sejam eles de natureza direta ou indireta, podem ser identificados em diferentes medidas governamentais,<sup>6</sup> o presente trabalho analisou o desenrolar das várias etapas da trajetória que culminou no estrondoso sucesso comercial do medicamento Taxol, buscando identificar o grau de participação de cada um dos atores envolvidos – governo, indústria e academia – e, principalmente, explicitar o desenho institucional representado pelas várias ações do governo federal norte-americano, tanto como agente de incentivo direto quanto como agente fomentador das necessárias interações entre os demais atores.

### P&D farmacêutica – produtos naturais e uso da biodiversidade

Uma das principais características da indústria farmacêutica é a necessidade de volumosos aportes de recursos financeiros nas várias etapas percorridas para que as empresas possam colocar um

produto inovador no mercado. Outras peculiaridades são o longo tempo necessário para execução de cada uma de tais etapas e o grau de incerteza relacionado aos possíveis retornos.

Quanto ao potencial terapêutico dos produtos naturais, observa-se que a natureza é capaz de produzir moléculas de grande complexidade e capacidade de interação com diferentes sistemas biológicos. A prática do uso dos produtos naturais como agentes terapêuticos remonta de longa data, mas somente no século XIX, a partir dos primeiros princípios ativos isolados, a abordagem científica foi estabelecida.<sup>7</sup> Mas, apesar de todos os avanços da síntese química, muitas das “Big Pharmas” (como são conhecidos os grandes conglomerados farmacêuticos) mantiveram até os dias atuais suas bases de pesquisa a partir de produtos naturais.<sup>8</sup>

Atualmente, a indústria como um todo parece estar redescobrimo a importância das fontes de recursos naturais, sendo intensificada a pesquisa de princípios ativos exsudados ou extraídos de espécies vegetais, utilizando novos processos, ferramentas e bancos de moléculas que conseguem reduzir a duração da pesquisa de novos produtos. Mas, tal trajetória exige que novas questões sejam devidamente equacionadas: a legislação específica sobre acesso aos recursos, os custos relativos à prospecção e descoberta e a disponibilização de coleção de compostos naturais.<sup>9</sup>

Tendo em vista que as etapas referentes à detecção de atividade, à caracterização do princípio ativo e à obtenção de material puro têm grande impacto sobre os custos e riscos totais de um projeto de pesquisa, as grandes empresas passaram a utilizar serviços externos especializados na manutenção de complexos bancos de amostras naturais ou novas moléculas, o que acarretou o surgimento de um florescente segmento industrial que opera no fornecimento de coleções de produtos naturais, na execução de bioensaios e de serviços de purificação química.<sup>10</sup> Na verdade, a coleta de material presente na biodiversidade e conseqüente descoberta de novos candidatos está se tornando, gradativamente, uma atividade dedicada a pequenas empresas qualificadas e autorizadas para tal – segundo as orientações da Convenção da Diversidade Biológica e as legislações aplicáveis.<sup>11</sup>

Um outro fator relevante foi o surgimento, no cenário da indústria farmacêutica, do processo de *chemical prospecting*, iniciado pelo

\*e-mail: veramarinho@ig.com.br

*screening* de moléculas ou genes em organismos, buscando encontrar uma determinada atividade que possa ter uso terapêutico contra uma determinada doença. Caso seja constatada tal atividade é iniciada a coleta de amostras para estudos posteriores.<sup>12</sup>

Quanto ao termo biodiversidade, é geralmente utilizado em referência a recursos existentes em diferentes ecossistemas, espécies e genes. Inovações recentes na biologia e farmacologia aumentaram consideravelmente as possibilidades de transformar recursos naturais em produtos de alto valor agregado.

As empresas da indústria farmacêutica, principalmente nos países desenvolvidos, têm buscado facilidades de acesso a recursos naturais e estratégias inovadoras para diminuição dos riscos e tempos da P&D de produtos naturais como forma de aumentar sua competitividade. Tais estratégias incluem o estabelecimento de parcerias com instituições governamentais de pesquisa e universidades, a obtenção de recursos governamentais para realização das etapas de maior risco, o acesso ao conhecimento tradicional e a contratação de empresas especializadas em coleta, *screening*, identificação, modelagem molecular e manutenção de bancos de amostras e moléculas.

A biodiversidade brasileira - embora não exista um inventário completo sobre as espécies existentes, estima-se que detenha o maior patrimônio em flora do mundo, cerca de 55.000 espécies de plantas - é, seguramente, fonte de vantagem estratégica para o país e pode ser convertida em diferencial competitivo para as empresas domésticas a partir da superação de dificuldades relacionadas à falta de mecanismos de custeio, à dificuldade de identificação de espécies e à pouca interação entre química e farmacologia de produtos naturais.<sup>13</sup> Além disso, deve ser enfatizada a necessidade de um desenvolvimento sustentável, onde a extração das espécies precisa ser executada da forma a menos danosa e predatória possível.<sup>14</sup>

## O CASO TAXOL

Desde o seu surgimento, a indústria faz uso da tecnologia como forma de exploração dos recursos disponíveis na natureza, absorvendo continuamente novas descobertas científicas e criando inovações. Boa parte do conhecimento científico-tecnológico adquirido e das ferramentas capazes de transformá-lo em bem comercializável só se tornaram possíveis para as empresas através da existência de ações governamentais de fomento.

Nos Estados Unidos, a presença governamental para fomentar a competitividade das indústrias domésticas foi enfatizada a partir do final dos anos 70, para enfrentar a ameaça representada por novos concorrentes estrangeiros. Como parte de sua política interna, o governo norte-americano tem, sistematicamente, beneficiado as empresas nacionais, através de incentivos de caráter não fiscal como por exemplo, estímulo à transferência da tecnologia pública para o setor privado e direitos de propriedade exclusivos sobre resultados de pesquisa custeada pelo governo federal.<sup>15</sup>

Diversos autores consideram o uso de recursos públicos no custeio de pesquisa relacionada à saúde como um subproduto da 2ª Guerra Mundial. Até então, a indústria farmacêutica não tinha grandes ligações com a ciência formal, as empresas faziam pouca atividade de P&D e os produtos eram resultados diretos de fontes naturais. Com a guerra, o governo norte-americano organizou um esforço de pesquisa e produção que envolveu empresas, universidades e agências públicas na busca de novas técnicas de produção comercial e de análise de estruturas químicas. No período 1950-1970 a indústria farmacêutica foi responsável pela maior parcela do investimento norte-americano em P&D para o setor, com pouco apoio governamental. Tal situação se inverteu no período 1970-1999, no qual os recursos governamentais cresceram 400% em termos reais, passando a representar 38% do orçamento de pesquisa federal não relacionada à defesa.<sup>16</sup>

Além de financiar pesquisa, o governo estimula a indústria ao disponibilizar recursos humanos altamente qualificados, novas descobertas científicas, novas ferramentas de pesquisa e testes e ao apoiar a formação e manutenção de “redes de inovação”, que incluem pequenas empresas altamente especializadas. Sabe-se que nos últimos anos a pesquisa pública fundamental foi fator decisivo na geração dos maiores *breakthroughs* da indústria farmacêutica. A conjunção do interesse público com o privado é representada pelo direcionamento da pesquisa e do conhecimento das instituições governamentais para as empresas desenvolverem e comercializarem novos produtos. Acredita-se que mais de 10% dos novos produtos e processos introduzidos não poderiam ter sido desenvolvidos sem pesquisa acadêmica e que mais de 90% das empresas *life sciences* norte-americanas executam atividades em cooperação com universidades.

O papel do governo norte-americano no desenvolvimento de novos fármacos tem sido amplamente abordado na literatura. É bastante conhecida a participação pública na maior parcela do custeio de P&D dos antiretrovirais AZT<sup>®</sup>, Ziagen<sup>®</sup> e Norvir<sup>®</sup> como é confirmado pelo fato, por exemplo, que dentre as 10 novas entidades moleculares aprovadas em 1991 e classificadas pelo FDA como E (uso em doenças altamente debilitantes ou fatais), AA (fármacos de alta prioridade) ou A (fármacos que oferecem significativo ganho terapêutico), 7 foram desenvolvidas utilizando recursos federais.<sup>17</sup>

O oncológico Taxol é um exemplo clássico do desenvolvimento de um importante agente terapêutico a partir de excepcional participação governamental. O caminho percorrido desde a coleta aleatória de um exemplar da natureza até a exploração comercial do medicamento vem sendo objeto de estudo de profissionais de diversas áreas do conhecimento - químicos, economistas, estudiosos de políticas públicas, ambientalistas, entre outros.

O início da “saga” do medicamento ocorreu em 1962 quando, através de um programa de coleta estabelecido entre o *United States Department of Agriculture (USDA)* e o *National Cancer Institute (NCI)*, foram coletadas as amostras. A atividade citológica no extrato bruto foi descoberta em 1964 e o composto foi isolado em 1966. Batizado de Taxol em 1967, teve sua estrutura molecular publicada em 1971.

Os itens abaixo obtidos de fontes norte-americanas (principalmente do órgão federal *General Accounting Office* e da empresa Bristol-Meyers Squibb) listam, em ordem cronológica, a ocorrência dos eventos mais importantes na evolução do Taxol, onde foram identificados tipos específicos<sup>6</sup> de incentivos governamentais não-fiscais:<sup>18,19</sup> 1958 - início do programa governamental *The Natural Product Program* pelo NCI com o objetivo de pesquisar 35.000 espécies de plantas em busca de exemplares que demonstrassem atividade antitumoral; 1960 - assinatura de convênio entre o *USDA* e o *NCI*. As amostras de espécies eram coletadas pelo *USDA* e o *NCI* ficava responsável pela realização dos bioensaios. Ação governamental direta; 1962 - o *USDA* colheu na área da *Gifford Pinchot National Forest* (no estado de Washington) amostras de uma espécie denominada *Taxus brevifolia* entre várias outras espécies. As amostras foram rotuladas e encaminhadas para que o NCI realizasse atividades de *pre-screening* rotineiro, buscando a ocorrência de atividade biológica. Ação governamental direta; 1963 - os pesquisadores Monroe Wall e Mansukh Wani do *Research Triangle Institute (RTI)*, realizando pesquisa contratada pelo NCI, descobriram atividade antitumoral no extrato da casca da *Taxus brevifolia*. Ação governamental indireta; 1967 - Wall e Wani anunciaram o isolamento do componente ativo presente no extrato selecionado e o batizaram de Taxol. Ação governamental indireta; 1970 - Wall e Wani estabeleceram a estrutura molecular do Taxol. Ação governamental indireta; 1971 - Wall e Wani identificaram o ingrediente ativo presente no Taxol (o paclitaxel). O desenvolvimento foi suspenso já que o paclitaxel não demonstrou atividade superior e existiam muitas dificuldades para

produção, extração e processamento das quantidades necessárias. Ação governamental indireta; 1975 - o *NCI* testou o Taxol contra dois tipos diferentes de tumor. Embora se mostrasse impotente contra o primeiro tipo (câncer de pulmão), o bom desempenho apresentado contra o segundo tipo (melanoma B16) o tornou candidato a testes posteriores. Ação governamental direta; 1977 - o *NCI*, após decidir retomar o desenvolvimento do Taxol, aprovou a realização de estudos relacionados à formulação. A quantidade de partes da planta necessárias para tal, entretanto, representou a morte de mais de 1.500 plantas e desencadeou o questionamento sobre a dimensão dos danos ambientais que decorreriam da fabricação em escala do produto. Ação governamental direta; 1978 - Wall é chamado para auxiliar a pesquisadora Susan B. Horwitz do *Albert Einstein College of Medicine da Yeshiva University* nos estudos para determinação do mecanismo de ação do paclitaxel. Ação governamental indireta; 1979 - Horwitz identificou o mecanismo de ação do paclitaxel (um mecanismo conhecido como *tubulin stabilization*) pelo qual as células entram em colapso e, posteriormente, morrem. Infelizmente, o Taxol apresentou sérios problemas de administração decorrentes da sua difícil solubilidade. Ação governamental indireta; 1980 - enquanto que em trabalho paralelo, desenvolvido na França, os pesquisadores Potier e Greene buscavam um processo para síntese do Taxol, o *NCI* descobriu uma solução para o problema de administração da fármaco (o Taxol pôde ser dissolvido, com razoável segurança, numa solução intravenosa chamada *Cremophor EL.*) e teve início a etapa 2B (estudos toxicológicos). Ação governamental direta; 1980 - um marco legal é estabelecido nos Estados Unidos com o lançamento do *Stevensen-Wylder Technology Innovation Act* e do *Bayh-Dole Act*, voltados para estimular a inovação e o estabelecimento de parcerias entre instituições governamentais e representantes do setor produtivo. Ação governamental direta; 1983 - o *NCI* dá entrada junto à *Federal Drug Administration (FDA)* de um pedido de autorização para início dos testes clínicos do Taxol. Ação governamental direta; 1984 - o *NCI* custeou a fase I dos testes clínicos do Taxol em humanos contra vários tipos de câncer. Ocorreram reações alérgicas e alguns testes foram descontinuados e outros postergados. Ação governamental direta; 1985 - o *NCI* inicia a fase II dos testes clínicos do Taxol. Ação governamental direta; 1986 - na França, Potier e Greene conseguiram obter o 10-DAB para semi-síntese do Taxol. É iniciada a busca do método para transformação do 10-DAB em Taxol; nos Estados Unidos, o Congresso assina um outro marco legal, o *Federal Technology Transfer Act*. Ação governamental direta; 1987 - o *NCI* contrata a empresa *Hauser Chemicals* para colheita da casca da *Taxus* e produção do paclitaxel. Ação governamental direta; 1988 - os resultados dos testes fase II contra câncer de ovário mostraram resposta média de 30%. O pesquisador Robert Holton, na *Florida State University (FSU)*, conseguiu a síntese do *Taxusin* (com a mesma estrutura atômica central do Taxol). Até então, o desenvolvimento do Taxol tinha custado ao *NCI* mais de 25 milhões de dólares e o governo buscou uma empresa farmacêutica para transformá-lo em medicamento comercializável. Graças à criação do mecanismo CRADA (*Cooperative Research and Development Agreement*), o *NCI* poderia ceder os direitos comerciais do Taxol para qualquer empresa que escolhesse. Ação governamental direta.

O mecanismo conhecido como CRADA atua de forma bastante singular, permitindo que um instituto do governo ofereça direitos de opção exclusiva para um colaborador privado (direitos de uso sobre as invenções geradas na colaboração). No âmbito da saúde, os CRADA's têm possibilitado aos laboratórios do *National Institute of Health (NIH)* compartilhar recursos e expertise com as empresas sendo, de forma inequívoca, fator essencial para o sucesso de novas terapias. Geralmente, o papel do governo numa parceria com o setor privado é fazer "pesquisa passiva" enquanto que através da assinatura de um CRADA, os laboratórios governamentais fazem "pesquisa ativa" – engajando-se como parceiros na condução da mesma.<sup>20</sup>

1989 - pesquisadores do *Johns Hopkins Oncology Center* publicaram dados relativos à taxa de resposta ao Taxol em pacientes com carcinoma avançado de ovário. O *NCI* lança um convite público para empresas farmacêuticas que desejem concorrer a entrar numa parceria (CRADA) para desenvolvimento comercial do Taxol e, logo após, o CRADA é assinado com a empresa Bristol Meyers Squib (BMS), que passa a controlar o material coletado e o aparato relativo à extração do princípio. Utilizando recursos do *NCI* nos laboratórios da *FSU*, Holton patenteia um processo de semi-síntese para produção do Taxol. Ação governamental direta e indireta; 1990 - Holton e a *FSU* assinaram contratos de colaboração com a empresa BMS, cedendo à empresa a licença exclusiva sobre a patente de semi-síntese (e outras relacionadas) por 5 anos. Ação governamental indireta; 1991 - o *NCI* assinou um novo CRADA com a BMS para desenvolvimento do Taxol (paclitaxel) injetável. Ação governamental direta; 1992 - o Taxol é aprovado para uso em determinados carcinomas de ovário e o *United States Patent and Trademark Office (USPTO)* concede a marca *Taxol* para a BMS, que inicia a produção. A *FSU* patenteia uma versão melhorada da semi-síntese original. Ação governamental indireta; 1993 - Holton consegue a síntese total do Taxol, que se mostra comercialmente inviável. Enquanto isso, o Taxol é lançado no mercado como marca registrada da BMS. Ação governamental indireta.

1994 - a BMS já comercializava o Taxol em mais de 50 países; 1995 - o Taxol tornou-se o fármaco oncológico mais vendido no planeta (mais de meio bilhão de dólares de lucros no ano). Findado o contrato com a BMS, Holton consegue vários derivados patenteáveis do Taxol. Nas negociações decorrentes, a BMS abre mão dos direitos de exclusividade nos análogos desenvolvidos pela *FSU*, mas se mantém detentora da técnica desenvolvida por Holton (a técnica via alcóxido metálico); 1996 - a *FSU* e a BMS assinaram contrato que permitia que a universidade usasse a técnica via alcóxido metálico em troca de 50% dos *royalties* dos produtos que viessem a ser desenvolvidos. Holton cria, na *FSU*, a fundação *Molecular Design, Synthesis and Research* para produção do Taxol. A BMS e o *National Institute of Health (NIH)* assinaram contrato que dou à empresa licença exclusiva sobre 3 patentes relacionadas à administração do paclitaxel. Durante o ano, a *FSU* recebeu mais de 28 milhões de dólares em *royalties* do Taxol; 1997 - o *FDA* aprovou o Taxol obtido por semi-síntese para tratamento alternativo de Sarcoma de Kaposi. A BMS entrou com solicitação ao *FDA* para uso do Taxol em câncer de pulmão. Surgiu a empresa *spin-off Taxolog Inc.* de Holton.

1998 - o *FDA* aprovou a combinação Taxol semi-sintético/Cisplatina para carcinoma avançado de ovário. A *Taxolog Inc.*, através da *Molecular Design, Synthesis and Research*, conseguiu direitos de desenvolvimento e comercialização dos análogos do Taxol da *FSU* e de uso restrito da técnica via alcóxido metálico. Em troca, a *FSU* teria uma parcela nas vendas de qualquer produto da empresa. A BMS e o *NCI* assinaram o CRADA para estudos posteriores do Taxol; 1999 - o *FDA* aprovou a combinação Taxol semi-sintetizado/Cisplatina para determinados tipos de câncer de pulmão.

2000 - as vendas do Taxol foram da ordem de 1,6 bilhões de dólares; 2002 - um análogo do Taxol (o TL-139) desenvolvido pela Wyeth Pharmaceuticals (através de contrato de licença com a *Taxolog Inc.*) entra em testes clínicos.

A presença governamental na história do Taxol (que se tornou o medicamento oncológico mais vendido no mundo em 2001), portanto, pode ser analisada a partir de dois momentos diferentes. Desde a coleta de amostras até os 2 primeiros anos após a assinatura do CRADA, a participação do governo federal, através do *NIH* foi vital, principalmente pelo fato do instituto ter conduzido a maior parte dos testes clínicos e pelo aporte de substanciais recursos em todas as etapas de pesquisa (cerca de 183 milhões de dólares até 1997 e

mais 301 milhões de 1998 a 2002, chegando a um valor total de 484 milhões até 2002). Por seu turno, após a entrada no mercado, as vendas do Taxol ultrapassaram 9 bilhões de 1993 a 2002, sendo o governo federal o maior comprador – principalmente através do MEDICARE (o programa pagou 687 milhões de 1994 a 1999).

### A PRESENÇA GOVERNAMENTAL NORTE-AMERICANA NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS

Nos Estados Unidos a ação governamental como agente de incentivo é mais explícita na indústria farmacêutica que em qualquer outra, com exceção da defesa e, o volume de recursos aplicados no custeio da pesquisa tem sido justificado pela taxa de retorno social, sendo inegável que os avanços conseguidos no campo de novos fármacos tiveram efeitos significativos para melhoria da qualidade de vida do ser humano. Como exemplo de incentivos podem ser citadas as diversas leis criadas nos anos 80 para estimular a transferência de tecnologia pública para o setor privado como mecanismo de estímulo ao desenvolvimento comercial e competitividade de suas empresas, facilitando, inclusive, a obtenção, por parte das empresas farmacêuticas, de direitos exclusivos sobre resultados de pesquisa custeada pelo governo federal. Dois dos mais importantes marcos legais, em tal sentido, são comentados a seguir.

*Stevenson-Wydler Technology Innovation Act* (1980) - os laboratórios federais são os responsáveis oficiais pela transferência de tecnologia federal (originada ou de propriedade) para os governos estaduais e locais e para o setor privado, devendo gastar uma determinada parcela do seu orçamento de P&D em atividades de transferência. O apoio governamental para P&D envolvendo cooperação entre empresas, universidades e laboratórios federais teve início nos anos 60, mas expandiu-se fortemente com a aprovação da lei em questão, que abriu os laboratórios federais para o setor industrial, disponibilizando não apenas infra-estrutura altamente especializada, como também oportunidades de parceria no financiamento e uso por instituições privadas de tecnologias desenvolvidas por instituições públicas de pesquisa.

*Bayh-Dole University and Small Business Patent Procedures Act* (1980) - estabeleceu uma nova política federal que permitiu às universidades, institutos de pesquisa e pequenas empresas reterem a titularidade de patentes de invenções derivadas de pesquisas financiadas com recursos públicos federais e facultou às instituições beneficiárias desses recursos transferirem tecnologia para terceiros. Estimulou decisivamente a análise custo/benefício por parte das empresas no que concerne aos investimentos para desenvolvimento e exploração comercial de tecnologias geradas nas instituições públicas de pesquisa, concedendo a titularidade dos direitos patentários a universidades, pequenas empresas e instituições sem fins lucrativos. Permitiu que as empresas que recebem apoio do Governo retenham a propriedade sobre suas invenções (financiadas por recursos federais) e encorajou as universidades a licenciarem suas invenções para a indústria. Os valores relativos a invenções feitas por recebedores de fundos federais são, parcialmente, reinvestidos na própria empresa. A intenção é aumentar o fluxo de conhecimento e tecnologia para o setor privado.

É inegável que o desenvolvimento do Taxol foi um empreendimento caracterizado por inúmeras dificuldades e altas taxas de risco, o que reforçou consideravelmente a necessidade de presença das agências governamentais em toda a sua trajetória. Portanto, o *NCI* se fez presente em todo o seu desenvolvimento e, como não podia comercializá-lo, decidiu transferi-lo para o setor privado, através de um *Cooperative Research And Development Agreement* (CRADA) que foi firmado com a empresa farmacêutica Bristol-Meyers Squibb Company.

### BRASIL – INCENTIVOS À INDÚSTRIA E AO USO ECONÔMICO DA BIODIVERSIDADE

O Brasil já contou com uma importante iniciativa governamental para obtenção de novos fármacos a partir de recursos da biodiversidade, utilizando a competência científico-tecnológica existente no país. Tal iniciativa foi o programa de pesquisa em plantas medicinais da Central de Medicamentos (PPPM/CEME), iniciado nos anos 80 e desativado na década posterior. Entre os anos de 1983 a 1996, o PPPM da CEME financiou 110 projetos, envolvendo 24 instituições de ensino e pesquisa e empresas, conseguindo reunir mais de 50 pesquisadores.

Mais recentemente têm surgido novos instrumentos para transformar o imenso patrimônio natural numa fonte real de riquezas para a nação, reconhecendo que, como ocorre em países desenvolvidos, é essencial a ação governamental como agente de ligação entre a comunidade científica e os laboratórios públicos e empresas, favorecendo o estabelecimento de parcerias governo-indústria-academia para o desenvolvimento de novos medicamentos a partir de fontes naturais. Alguns mecanismos legais/institucionais foram e estão sendo implementados e afetam diretamente o desempenho da indústria farmacêutica nacional como, por exemplo, Lei 9.279 de 1996 (nova Lei de Propriedade Industrial), que assegurou privilégios de propriedade para os setores alimentícios, químico-farmacêutico e de medicamentos; tanto para produtos quanto para processos; Portaria 3.916 de 1998, que criou a Política Nacional de Medicamentos; Lei 9.787 de 1999, que regulamentou os medicamentos genéricos no país; Lei 10.973 de 2004, conhecida como “Lei de Inovação”, dispôs vários incentivos à inovação científico-tecnológica, enfatizando a necessidade de que os esforços fossem voltados para o aumento da competitividade das empresas. Estão cobertas ações como alianças estratégicas entre os institutos públicos e as empresas privadas, compartilhamento de infra-estrutura pública, facilidades para transferência de tecnologia; mecanismos de fomento direto; contratações através de encomendas, ganhos econômicos dos pesquisadores envolvidos, etc.; Lei 10.972 de 2004, que criou a HEMOBRAS (Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia); Lei 11.196 de 2005, conhecida como “Lei do Bem”: No Capítulo III dispôs incentivos fiscais automáticos para empresas que realizem P&D&I e permite o uso de recursos públicos para custear parte da remuneração dos pesquisadores (mestre e doutores) que executem P&D nas empresas; Lei 11.105 de 2005 (“Lei de Biossegurança”) - regulamenta atividades de biotecnologia, de produção e comercialização de organismos geneticamente modificados (a CTNBio – Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – fica responsável pela análise técnica dos pedidos de plantio de transgênicos) e estabelece diretrizes para uso de células-tronco em pesquisa.

Em tal contexto é especialmente importante a presença da indústria de fármacos e medicamentos como um dos setores prioritariamente contemplados na PITCE (Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior), lançada em março de 2004. A PITCE apresenta como uma das suas principais características o fato de ter sido elaborada como parte de um conjunto de ações que compõem a estratégia de desenvolvimento adotada pelo Governo Federal, objetivando aumentar a eficiência da estrutura produtiva, a capacidade de inovação das empresas e a expansão das exportações.

Algumas ações da PITCE para fármacos e medicamentos se encontram em execução como, por exemplo, chamadas públicas da rede REMATO (Rede Multicêntrica de Avaliação de Implantes Ortopédicos) para capacitação de instituições científicas e tecnológicas para integrarem a rede, disponibilizando recursos do Fundo Setorial de Saúde – CT-SAÚDE e do Fundo Nacional de Saúde – FNS; a empresa HEMOBRAS responsável, entre outras coisas, pela

captação, armazenagem e transporte de plasma para fracionamento; fracionamento do plasma ou produtos intermediários para produção de hemoderivados; distribuição de hemoderivados e desenvolvimento de programas de P&D na área de hemoderivados, entre outras; o programa PROFARMA (Programa de Apoio ao Desenvolvimento da Cadeia Produtiva Farmacêutica) do BNDES voltado para estimular a produção de medicamentos e seus insumos no país; apoiar os investimentos das empresas para adequação às exigências da ANVISA; contribuir para a redução do déficit comercial; estimular a realização de atividades de P&D&I; fortalecer a posição da empresa nacional nos aspectos econômico, financeiro, comercial e tecnológico. Financia investimentos, em território nacional, de empresas sediadas no Brasil. É composto de 3 subprogramas: Produção, PD&I e Fortalecimento das Empresas de Controle Nacional.

ABDI - Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial - foi criada em 2004 para promoção do desenvolvimento industrial e tecnológico por meio do aumento da competitividade e da inovação. Promove a execução de políticas de desenvolvimento industrial em consonância com as políticas de comércio exterior e de ciência e tecnologia. O principal enfoque está nos programas e projetos estabelecidos pela PITCE, da qual é coordenadora, articuladora e promotora, funcionando como ligação entre as diretrizes estratégicas discutidas em várias instâncias governamentais e na sociedade civil e os executores de políticas públicas.

Com relação à questão de acesso à biodiversidade e conseqüente repartição de benefícios, o tema é alvo de debates desde 1995. Na verdade a edição da Medida Provisória 2.186/2001 (apelidada de MP da Novartis) e posterior criação do Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN) foram gerados a partir de um polêmico contrato de bioprospecção firmado entre a Bioamazonia e a empresa farmacêutica Novartis – posteriormente cancelado - que previa o envio de cepas de bactérias coletadas no Brasil para o exterior (pelo contrato os compostos originais seriam de propriedade compartilhada, mas a empresa teria direito exclusivo e perpétuo sobre quaisquer produtos e derivados, incluindo o patenteamento dos mesmos).

Pelo lado do setor produtivo, pode ser observado que, nos últimos anos, surgiram importantes iniciativas como, por exemplo, a criação do Programa BIOprospecTA (*vinculado ao programa BIOTA-FA-PESP - Programa de Pesquisas em Caracterização, Conservação e Uso Sustentável da Biodiversidade da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - voltado para a bioprospecção e avaliação de atividades biológicas e químicas de plantas e microorganismos*) e o surgimento de empresas voltadas para a adição de valor a produtos da biodiversidade brasileira, demonstrando a existência de um potencial campo de atuação para empreendimentos nacionais.

## CONCLUSÕES

O ressurgimento do interesse da indústria farmacêutica nos produtos naturais como fontes de novos medicamentos e a ênfase crescente na necessidade de conservação da biodiversidade têm aumentado a demanda por medidas voltadas para a boa prática de atividades de bioprospecção, de conservação da natureza, de desenvolvimento sustentável em diversos ecossistemas e de suporte ao crescimento socioeconômico. Países como o Brasil detêm recursos capazes de gerar fontes de significativas vantagens competitivas para empresas nacionais relacionadas à indústria farmacêutica, sendo essencial, para alcançar tais objetivos, a articulação de vários mecanismos de incentivos (principalmente, os de natureza não fiscal).

Na história da indústria farmacêutica norte-americana encontra-se um importante exemplo de transferência de tecnologia de uma agência governamental para o setor privado, amparado em um arcabouço legal de mecanismos de incentivo. O medicamento oncológico Taxol foi

desenvolvido por meio de um acordo de transferência firmado através do mecanismo mencionado CRADA (*Cooperative Research And Development Agreement*) entre o *National Institute of Health* e a empresa Bristol Meyers Squibb, em 1991 e que acabou resultando num dos primeiros *breakthroughs* surgidos por cooperação público-privada.

O Brasil, a partir dos primeiros anos da presente década, passou a contar com novos mecanismos e incentivos para desenvolvimento tecnológico, inclusive fomentando o estabelecimento de parcerias entre os setores público e privado. Adicionalmente, um passo importante seria o fortalecimento da capacidade de empresas nacionais operarem em etapas relativas ao conhecimento/disponibilização de princípios naturais, o que representaria utilizar de forma mais produtiva a rica e variada biodiversidade nacional ainda a ser pesquisada e as competências científicas e tecnológicas existentes no país.

Porém, a melhor utilização do arcabouço legal e das capacidades científicas e tecnológicas já existentes somente tornar-se-á eficiente quando o Estado - através de suas agências, universidades e centros de pesquisa - e as empresas privadas conseguirem funcionar de forma articulada, buscando inovações e aumento da produção. Em outras palavras, sugerimos que haja um esforço de maior articulação dos atores envolvidos.

Especificamente com relação ao aproveitamento da biodiversidade nacional para produtos com fins terapêuticos, o pleno uso de mecanismos governamentais para agregar valor à exuberante flora nativa pode representar uma importante janela de oportunidades para a indústria farmacêutica nacional. Entretanto, como ficou claramente evidenciado pelo caso do taxol, o processo de transformação de produtos da natureza em fármacos é longo e requer continuado apoio e articulação institucional, principalmente de parte de órgãos governamentais.

## AGRADECIMENTOS

V. M. C. Marinho foi bolsista da CAPES no período 2002-2006 e P. R. Seidl é participante do PRH-ANP/FINEP.

## REFERÊNCIAS

- Viegas Jr, C.; Bolzani, V.S.; Barreiro, E. J.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 326.
- Newmann, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M.; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022.
- Borman, S.; *Chem. Eng. News* **2006**, *84*, 56.
- Jones, W. P.; Chin, Y. W.; Kinghorn, A. D.; *Curr. Drug Targets* **2006**, *7*, 247.
- Paterson, I.; Anderson, E. A.; *Science (Washington, DC, U. S.)* **2005**, *310*, 451.
- Marinho, V. M. C.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal Fluminense, Brasil, 2000.
- Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M.; *Nat Prod Rep.* **2000**, *17*, 215.
- Rouhi, A. M.; *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 93
- Strobl, W. R.; *Drug Discovery Today* **2000**, *5*, 29.
- IFPMA; *Biodiversity Resources, Traditional Knowledge and Innovation in Health*, Geneva, 2003.
- Seidl, P. R.; *An. Acad. Bras. Ciênc.* **2002**, *74*, 145
- Eisner, T.; Beiring, E. A.; *BioScience* **1994**, *44*, 95
- Brito, A. R. M.; Brito, A. A. S. Em *Medicinal resources of the tropical forest - biodiversity and its importance to human health*; Balick, M. J.; Elisabetsky, E.; Laird, S. A., eds.; Columbia University Press: New York, 1999, p. 386.
- Marinho, V. M. C.; *Anais da 26ª. Reunião Anual sobre Evolução, Sistemática e Ecologia Micromoleculares*, Niterói, Brasil, 2004.
- Longo, W. P.; Krahe, P. R.; Marinho, V. M. C.; *Incentivos governamentais*

- não fiscais: estratégia para fomentar a inovação tecnológica*, 2ª ed., IEL: Rio de Janeiro, 2002.
16. Cockburn, I.; Henderson, R. Em *Innovation Policy and the Economy*; Jaffe, J.; Stern, S., eds.; MIT Press: Cambridge, 2000.
  17. Shaffer, M.; *FDA Talk Paper*, Maryland, United States, 1992
  18. General Accounting Office; *General Accounting Office Reports & Testimony*, Washington DC, United States, 2003.
  19. Bristol-Myers Squibb Company; *Annual Report*, New York, United States, 2004.
  20. Toole, A. A.; Naseem, A.; *Leveraging Public Investments with Private Sector Partnerships: A Review of the Economics Literature*, The National Academies Press: Washington D.C., 2004.