



Importância das Patentes e dos Genéricos no Mercado de Medicamentos

The Importance of Patents and Generics in the Medicines' Market

Larissa Pernomian

Farmacêutica

Fernanda S. B. Tofoli

Mestre em Educação Marília - UNESP e professora na FAI.

Odair José Gaspar

Mestre em Tecnologia Farmacêutica Araraquara - UNESP e professor na FAI.

Resumo

Procurou-se estudar a importância das patentes e dos genéricos no mercado de medicamentos, assim como descrever seus efeitos sobre a demanda consumidora e a oferta empresarial do setor. No contexto, transcorrem discussões voltadas à produção, circulação e confiabilidade dos genéricos, em caráter informativo, contribuindo para a disseminação do assunto entre a população.

Palavras-Chave

patentes – genéricos – similares – medicamentos de referência

Abstract

Tried to study the importance of patents and generic medicines in the medicines' market, as well as to describe their effects on the consumer demand and the enterpriser offer of this sector. In the context, elapse discussions turned to the produce, the circulation and the trustworthiness of generics, contributing to the releasing of the subject among the population.

Key-words

patents – generic – similar medicines – reference's

medicines

Introdução

Atualmente, o mercado de medicamentos brasileiro dispõe de uma oferta formada por genéricos, similares e medicamentos de referência. Trata-se de um setor regulamentado pelo governo federal, que atua por meio da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), fiscalizando a qualidade dos medicamentos e tabelando os preços de oferta destes produtos.

O reconhecimento legal das patentes, em 1996, tomou-se um incentivo à pesquisa e ao desenvolvimento de novos medicamentos por laboratórios farmacêuticos, que passaram a produzi-los em maiores quantidades. Em função do reconhecimento das patentes, surgiram os genéricos, uma categoria de medicamentos mais baratos e de qualidade garantida, introduzida legalmente em 1999, com a lei nº 9.787. A partir daí, um mercado anteriormente formado apenas por medicamentos de referência e similares, passou a dispor de um novo tipo de produto, ampliando as opções de consumo à população.

Entretanto, a participação dos genéricos no mercado consumidor ainda é pequena, visto a falta de informações da população quanto à



confiabilidade destes produtos e a resistência da classe médica (e demais prescritores) em prescrever medicamentos genéricos. Apenas uma pequena parcela da população adere-se à terapia com genéricos, enquanto que a maior parte volta-se ao consumo de similares.

Neste contexto, torna-se essencial estabelecer a importância das patentes e dos genéricos no mercado para conscientizar a população quanto à qualidade dos medicamentos que utiliza.

O Mercado de Medicamentos e seus Produtos
Entre 1971 e 1996 o Brasil não reconhecia patentes, um direito de propriedade industrial que concede a exploração exclusiva de uma invenção, por seu inventor, durante um prazo determinado. Durante este período, o mercado de medicamentos nacional era composto apenas por medicamentos de referência, também conhecidos como medicamentos inovadores e por similares.

De acordo com as definições da Lei no. 9 787/99, o medicamento de referência consiste num produto inovador, registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária (no caso do Brasil, a ANVISA), comercializado no país, e cuja eficácia terapêutica, segurança e qualidade são comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro, através de estudos pré-clínicos (realizados em animais de laboratório) e clínicos (realizados em humanos). O desenvolvimento de medicamentos inovadores requer o investimento em pesquisas, por parte do laboratório produtor. Dessa forma, a produção de medicamentos de referência restringe-se majoritariamente aos grandes laboratórios farmacêuticos, geralmente representados por empresas multinacionais, que dispõem de recursos financeiros suficientes para serem investidos em pesquisa e publicidade para divulgação da marca do produto. Durante a produção de um medicamento inovador, o laboratório produtor desenvolve uma formulação e uma forma farmacêutica adequadas

à via de administração e à indicação terapêutica do produto, estabelecendo e validando os processos de fabricação, assim como as especificações que deverão ser reproduzidas posteriormente, lote a lote (STORPIRTIS, 1999).

A ausência de patentes no Brasil, durante o período anteriormente citado, não garantia o retorno lucrativo aos laboratórios produtores de medicamentos inovadores, já que permitia, a outros laboratórios, produzir medicamentos similares aos produtos inovadores quanto à composição em princípios ativos e à indicação terapêutica, sem, contudo, exigir a comprovação científica da equivalência entre o produto inovador e o produto similar, e o decurso de um prazo adequado de exploração exclusiva do produto inovador para garantir o retorno lucrativo ao laboratório produtor antes da produção do medicamento similar.

Neste contexto, surgiram os similares, uma categoria de medicamentos que, ainda segundo a Lei no. 9 787/99, contém os mesmos princípios ativos, presentes nas mesmas concentrações, e que apresentam a mesma forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária (ANVISA), podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e a forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos. Estes produtos não são submetidos a nenhum teste científico para a comprovação de sua equivalência farmacêutica e terapêutica em relação ao seu medicamento de referência, e, portanto, não são com estes intercambiáveis (não podem substituí-los em prescrições).

Entretanto, de acordo com o exposto na Resolução RDC No. 134, de 29 de maio de 2004, até 2009 todos os medicamentos similares em circulação no mercado deverão ser submetidos ao teste de equivalência farmacêutica pelos centros credenciados pela ANVISA, até 2014, estes pro-



duto também deverão apresentar o teste de bioequivalência e biodisponibilidade relativa. Considerando tal medida legislativa, prevê-se que, num futuro bastante próximo, os similares serão extintos do mercado de medicamentos, uma vez que, ao serem submetidos aos testes citados transformar-se-ão em produtos genéricos.

Em 1996, foi estabelecida a lei nº 9.279 (Lei das Patentes), concedendo aos laboratórios produtores de medicamentos inovadores o direito de exploração exclusiva de seu produto durante um prazo determinado (de 10 a 20 anos, no Brasil), estabelecido de acordo com os custos da pesquisa. Em função do reconhecimento das patentes, foi estabelecida, em 10 de fevereiro de 1999, a lei nº 9.787 (Lei dos Genéricos), que deu origem a uma nova categoria de medicamentos, os genéricos.

De acordo com a Lei no. 9 787/99 os medicamentos genéricos são produtos similares a medicamentos de referência, com estes intercambiáveis, produzidos após a extinção da patente de seu produto de referência, designados pela DCB (Denominação Comum Brasileira), ou, em sua ausência, pela DCI (Denominação Comum Internacional), e submetidos a testes de bioequivalência (quando necessário) e equivalência farmacêutica, para a comprovação de sua intercambialidade com seus medicamentos de referência, e, portanto, de sua eficácia, segurança e qualidade. Os genéricos e seus respectivos medicamentos de referência são equivalentes terapêuticos, ou seja, medicamentos que apresentam a mesma eficácia clínica e o mesmo potencial para gerar efeitos adversos (MARZO & BALANT, 1995; MEREDITH, 1996; GENEVA, 1996; BENET, 1999; MARZO, 1999; MEYER, 1999). A equivalência terapêutica dos genéricos em relação aos seus medicamentos de referência é geralmente assegurada por meio de testes de equivalência farmacêutica, de bioequivalência e de boas práticas de fabricação e controle de qualidade (STORPIRTIS et al., 2004). Equivalentes farmacêuticos são medicamentos que contém o mesmo fármaco, presente

em concentrações idênticas, sob a mesma forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* (SHARGEL & YU, 1999). Em relação aos excipientes e veículos de genéricos, a resolução de nº 135, de 29 de maio de 2003, publicada no Diário Oficial da União em 02 de junho de 2003, atualmente em vigor para o registro de genéricos, estabelece que os excipientes e veículos empregados na formulação de genéricos podem ou não ser idênticos aos empregados na formulação de seus respectivos medicamentos de referência (ANVISA, 2003a), e, portanto, é possível que dois produtos sejam considerados equivalentes farmacêuticos, mesmo apresentando formulações diferentes em relação à composição qualitativa e quantitativa dos excipientes e veículos (DIGHE, 1999). A legislação brasileira estabelece que, para um medicamento ser registrado como genérico, é necessário que se comprove sua equivalência farmacêutica e sua bioequivalência em relação ao medicamento de referência indicado pela ANVISA (2003a). Os genéricos são produtos mais baratos, cujos preços representam, em média, 60% dos preços de seus medicamentos de referência, o que os tornam mais acessíveis à população consumidora, principalmente a de baixa renda. Isso só é possível porque os laboratórios produtores de genéricos não precisam investir em pesquisas para o desenvolvimento de novas formulações, e em publicidade para divulgação de marca, ausente no produto. Os genéricos aprovados pela ANVISA devem conter na embalagem a expressão “Medicamento Genérico – Lei 9.787/99”, e ser identificados pelo nome do princípio ativo e por uma tarja amarela contendo um ‘G’ maiúsculo em azul.

Produção e Circulação de Genéricos

Os genéricos constituem uma categoria especial de medicamentos similares, caracterizada pela comprovação da eficácia, segurança e qualidade destes produtos por meio de testes de bioequivalência e equivalência farmacêutica, que



também asseguram sua intercambialidade com os medicamentos de referência. Dessa forma, existem algumas condições que se aplicam à produção de genéricos, para que estes possam ser comercializados. A primeira delas corresponde à extinção da patente do medicamento de referência a partir do qual será produzido o genérico, seja pelo decurso do prazo ou pela renúncia do direito patentário, seja pela falta de pagamento da taxa anual ao INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial) ou pela falta de representante legal no Brasil quando o titular é domiciliado no exterior. A segunda condição refere-se à comprovação da eficácia terapêutica, segurança e qualidade do genérico através de testes de bioequivalência e equivalência farmacêutica entre o produto genérico e seu produto de referência, realizada por centros cadastrados e credenciados pela ANVISA, como a Santa Casa do Rio de Janeiro, a Universidade Federal do Ceará (UFCE), a Universidade de Campinas (UNICAMP), a Universidade de São Paulo (USP), entre outros centros nacionais e internacionais. A ANVISA participa da produção dos genéricos regulamentando o controle de qualidade destes produtos, através do acompanhamento dos testes exigidos para sua comercialização, e, portanto, apenas os centros cadastrados e credenciados pela ANVISA têm o poder de realizar os testes para determinação da equivalência entre genéricos e medicamentos de referência. A ANVISA também é responsável pelo registro dos genéricos, necessário para sua comercialização, e pela regulamentação da dispensação de genéricos pelos serviços de saúde públicos e privados. A terceira e última condição que se aplica à produção dos genéricos representa a designação destes produtos pela DCB, ou, em sua ausência, pela DCI. De acordo com esta condição, os genéricos devem ser designados pelo nome de seu(s) princípio(s) ativo(s), que por sua vez, deve corresponder ao nome do(s) princípio(s) ativo(s) de seu medicamento de referência, e, portanto, deve constar das listas de DCB, ou então, nas listas de DCI, uma vez que os medicamentos inovadores, quando

registrados, também têm o nome de seus princípios ativos registrados e aprovados pelo órgão competente da DCB (ANVISA) ou da DCI (Organização Mundial da Saúde – OMS).

Durante a produção de um medicamento genérico, o laboratório produtor deve investir num desenvolvimento farmacotécnico que resulte num produto que cumpra com as mesmas especificações *in vitro* do medicamento de referência utilizado. Entretanto, aceita-se que a formulação e o processo de fabricação não sejam idênticos, o que geralmente ocorre, devido aos diferentes equipamentos e fornecedores de matérias-primas dos diversos laboratórios, desde que essas diferenças não comprometam a bioequivalência entre os produtos (DIGHE, 1999). Dessa maneira, é conveniente ressaltar que diferenças quanto a características físicas e físico-químicas do fármaco e dos demais componentes da formulação, assim como diferenças quanto aos processos de fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade do produto final, o que, no caso de genéricos, podem comprometer sua bioequivalência e, conseqüentemente, sua intercambialidade com seu medicamento de referência, contudo, isso pode ser evitado realizando-se o desenvolvimento farmacotécnico do produto de maneira adequada (STORPIRTIS et al., 1999).

Definidos a formulação e o processo de produção, o laboratório deverá cumprir com todas as etapas do procedimento de produção do medicamento genérico, junto a ANVISA e ao Ministério da Saúde. As etapas do processo de produção de um genérico correspondem às etapas de pré-submissão, registro e pós-registro.

Na etapa de pré-submissão, o laboratório deve apresentar um projeto, para análise e aprovação da ANVISA, constando de fórmula padrão, processo de fabricação, equipamentos utilizados, protocolo com estudos de estabilidade e validação do processo, metodologia analítica utilizada e protocolo de estudos de bioequivalência, atendendo às normas estabelecidas pela Resolução de nº 10,



de 2001. O projeto é, então, analisado, e se aprovado, o laboratório receberá autorização para produzir lotes preliminares, que serão utilizados nos estudos de estabilidade e validação do processo de produção, de equivalência farmacêutica e bioequivalência.

Na etapa de registro, o laboratório deverá apresentar toda a documentação exigida pela legislação vigente (alvará de funcionamento, certificado de Boas Práticas de Fabricação, certificado de responsabilidade técnica e relatório técnico do fármaco contendo aspectos farmacodinâmicos, farmacocinéticos, toxicológicos e resultados de estudos clínicos realizados). Caso o parecer técnico seja favorável após análise completa do processo, o medicamento será considerado genérico e terá seu registro publicado no DOU (Diário Oficial da União). A partir daí, poderá ser comercializado como genérico.

Na etapa de pós-registro, o laboratório deverá, após a publicação do registro do produto, distribuir no mínimo 03 lotes à ANVISA, para que a Agência, a seu critério, faça apreensão para análise de controle da qualidade dos lotes produzidos e distribuídos mensalmente. A ANVISA torna-se responsável por enviar relatórios, periodicamente, informando quanto à ocorrência de reações adversas, para garantir o monitoramento da segurança e da eficácia do medicamento genérico.

Com a circulação de genéricos, o profissional farmacêutico, os consumidores, as empresas farmacêuticas e a indústria nacional sofreram algumas modificações. O profissional farmacêutico passou a ter autonomia para intercambiar medicamentos de referência com seus genéricos (exceto quando expressa a decisão de proibição da troca pelo prescritor, ou quando prescrito um similar). O campo de atuação do farmacêutico também foi ampliado, a partir da entrada dos genéricos no mercado de medicamentos, com o surgimento de atividades que exigem a participação de um farmacêutico, como o desenvolvimento de

metodologia analítica empregada nos testes de bioequivalência e equivalência farmacêutica, a validação de processos de produção e o desenvolvimento farmacotécnico voltado à garantia da intercambialidade. Para os consumidores, a entrada dos genéricos no mercado de medicamentos trouxe apenas benefícios, pois aumentou suas opções de consumo, disponibilizou medicamentos mais baratos e de qualidade garantida, facilitando o acesso a estes produtos pela população consumidora, principalmente a de baixa renda, e forçou a queda dos preços dos medicamentos de referência por estimular a concorrência. Para as empresas farmacêuticas, a entrada dos genéricos no mercado de medicamentos produziu impactos variáveis de acordo com o porte e com o tipo de atividade econômica explorada pela empresa: para os grandes laboratórios, geralmente, produtores de medicamentos inovadores, o impacto foi negativo, pois seus lucros foram reduzidos em virtude da queda dos preços de seus produtos, forçada pela concorrência promovida pelos genéricos, e conseqüente redução da procura pelos medicamentos de referência; para os pequenos laboratórios, geralmente produtores de genéricos e similares, o impacto foi positivo, pois, com o aumento do número de vendas destes produtos, os lucros do laboratório também aumentaram; para as drogarias, que circulam todos os tipos de medicamentos, o impacto foi negativo, pois sua margem de lucros foi reduzida (há um aumento no número de vendas de genéricos, e, por conseqüência, uma queda no número de vendas de similares, o que extingue as vantagens recebidas pela drogaria na compra de similares, como bonificações de descontos e amostras grátis). Para a indústria nacional, a circulação dos genéricos permitiu seu fortalecimento e desenvolvimento tecnológico, culminando com o crescimento econômico do país.

Confiabilidade dos Genéricos

Os genéricos não devem oferecer nenhum risco



extra à saúde do consumidor, uma vez que, ao passarem pelos testes de bioequivalência e equivalência farmacêutica, comprovam sua eficácia, segurança, qualidade e intercambialidade com seus medicamentos de referência. Os únicos riscos à saúde que podem ser oferecidos por genéricos restringem-se aos seus efeitos colaterais, também oferecidos por seus medicamentos de referência que, no entanto, são notificados ao consumidor na bula. Reações idiossincráticas também podem ser relatadas, assim como em qualquer outro medicamento.

Riscos adicionais podem estar relacionados a diversos fatores, como interações alimentares e/ou medicamentosas, posologia inadequada, incomplacência do paciente quanto à duração do tratamento, más condições de armazenamento na drogaria ou residência, acidentes com o medicamento durante o transporte (como processos de lixiviação, extravasamento do conteúdo medicamentoso, decomposição dos princípios ativos em função da alteração das condições de temperatura e aeração do veículo transportador), entre outros. Contudo, desde que os genéricos sejam submetidos e aprovados pelos testes de bioequivalência e equivalência farmacêutica com seus medicamentos de referência, toma-se impossível a ocorrência de efeitos adversos decorrentes de incompatibilidades entre as drogas da formulação do produto genérico. A confiabilidade dos genéricos, portanto, é assegurada pelos ensaios de equivalência farmacêutica e bioequivalência, realizados por centros cadastrados e credenciados pela ANVISA.

Os testes de equivalência farmacêutica correspondem à execução de ensaios físicos e físico-químicos comparativos entre o genérico e seu medicamento de referência, realizados por um centro prestador de serviços em Equivalência Farmacêutica (EQFAR) devidamente habilitado pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS – ANVISA). Estes testes verificam se há equivalência entre os tipos de prin-

cípios ativos presentes no genérico e em seu medicamento de referência, entre as concentrações destas drogas, entre a forma farmacêutica e a via de administração de cada medicamento. Através destes testes, comprova-se a equivalência terapêutica do genérico em relação ao seu medicamento de referência, uma vez que identificam o tipo de princípio ativo presente em cada produto (equivalentes terapêuticos contêm o mesmo princípio ativo em sua formulação e, portanto, devem produzir o mesmo efeito terapêutico).

O teste de bioequivalência deve ser precedido pelo teste de equivalência farmacêutica e tem por objetivo comparar a biodisponibilidade dos fármacos contidos no medicamento genérico com a biodisponibilidade dos fármacos contidos em seu medicamento de referência, verificando se há ou não equivalência entre elas. O termo biodisponibilidade refere-se à quantidade de droga presente na corrente sanguínea sistêmica em sua forma disponível (forma livre), após administração do medicamento e, portanto, relaciona-se diretamente com a velocidade de absorção e de depuração da droga (que reflete as taxas de biotransformação e excreção da droga, processos farmacocinéticos que removem a droga da corrente sanguínea, reduzindo sua porcentagem biodisponível). O estudo comparativo da biodisponibilidade das drogas do produto genérico e de seu produto de referência possibilita conhecer como a formulação do medicamento afeta a farmacocinética de seu(s) fármaco(s), o que é indispensável para avaliar a qualidade do medicamento. Estes testes são realizados em voluntários sadios e semelhantes quanto ao porte físico, constituição corporal, idade, sexo e raça. O estudo da biodisponibilidade envolve três etapas: etapa clínica, etapa analítica e etapa estatística. Para que o estudo da bioequivalência apresente resultados confiáveis é necessário que seja bem planejado, sendo que este planejamento abrange todas as etapas do teste (STORPIRTIS et al., 2004). A seguir, estão descritas sucintamente as etapas do teste de bioequivalência:



1. Etapa Clínica: refere-se à administração dos medicamentos, em doses iguais e em períodos distintos, com posterior coleta de alíquotas de sangue e urina, após um tempo determinado, para análise laboratorial. Nesta etapa, devem ser estabelecidos o cronograma de coleta das amostras, de acordo com o tipo de forma farmacêutica (liberação imediata ou modificada) e a meia-vida de eliminação do fármaco. Os critérios de inclusão e exclusão de voluntários do estudo devem ser suficientes para selecionar voluntários saudáveis, evitando que características fisiológicas dos indivíduos interfiram nos resultados (STORPIRTIS et al., 2004). A forma pela qual as amostras serão coletadas, processadas, armazenadas e transportadas também faz parte do planejamento da etapa clínica (SHARGEL & YU, 1999). Na etapa clínica, seleciona-se 24 voluntários sadios, que são internados um dia antes da administração da droga, passando pela primeira coleta de sangue. Metade dos voluntários recebe o medicamento genérico e os demais, recebem o medicamento de referência. Mais tarde, os grupos se invertem, ou seja, o grupo de voluntários que recebeu o medicamento genérico passa a receber o medicamento de referência, e vice-versa. Realizam-se cerca de 15 coletas de sangue periódicas. O plasma sanguíneo das amostras é separado e congelado para posterior análise.

2. Etapa Analítica: refere-se à quantificação do fármaco presente nas alíquotas de sangue e urina, através de métodos analíticos específicos. Durante o planejamento da etapa analítica deve ser estabelecido o analito a ser quantificado (fármaco inalterado, metabólito ou pró-fármaco), a matriz biológica utilizada (sangue total, plasma, soro ou urina) e o método analítico adequado (STORPIRTIS et al., 2004). O método de quantificação deve ser específico para cada analito, exato e relativamente simples, de modo a minimizar os erros (STORPIRTIS et al., 2004). Toda a metodologia deve ser devidamente validada antes da realização do estudo, apresentando todos os parâmetros de validação previamente estabele-

cidos (BRESSOLE et al., 1996; CAUSON, 1997). Desenvolve-se uma metodologia analítica específica para o teste e, após validação do método, passa-se à análise, na qual o fármaco é extraído das amostras e quantificado por aparelhos de alta sensibilidade.

3. Etapa Estatística: refere-se à realização de cálculos a partir de parâmetros farmacocinéticos e de cálculos estatísticos para determinar a equivalência entre a biodisponibilidade das drogas do produto genérico e do produto de referência. A etapa estatística começa, na realidade, antes do início do estudo, com o cálculo do número adequado de voluntários para o fármaco em questão e a elaboração da lista de randomização (STORPIRTIS et al., 2004). Também faz parte do planejamento da etapa estatística, o tratamento a que serão submetidos os dados gerados na etapa analítica (SHARGEL & YU, 1999). Nesta etapa, os resultados da biodisponibilidade do princípio ativo contido no genérico são comparados com os resultados do medicamento de referência.

As preocupações em termos de biodisponibilidade, bioequivalência e intercambialidade recaem sobre medicamentos apresentados sob formas farmacêuticas para as quais existem muitos fatores que podem alterar a liberação, a dissolução e a absorção do fármaco no organismo. Tais fatores devem ser amplamente estudados durante o desenvolvimento farmacotécnico do produto, o que, no entanto, não exclui a necessidade da realização do teste de bioequivalência (BANAKAR, 1992; STORPIRTIS et al., 2004). Desse modo, o teste de bioequivalência realizado de acordo com as Boas Práticas de Clínica e de Laboratório, empregando-se voluntários sadios, é fundamental para garantir que dois medicamentos que comprovaram a equivalência farmacêutica apresentarão o mesmo desempenho no organismo em relação à biodisponibilidade, expressa em termos da quantidade absorvida do fármaco, a partir da forma farmacêutica administrada, e da velocidade do processo de absorção



(STORPIRTIS et al., 2004; SHARGEL & YU, 1999; STORPIRTIS, 1999).

Algumas formas farmacêuticas dispensam o teste de bioequivalência, tendo sua intercambialidade garantida apenas pelo teste de equivalência farmacêutica. No caso de medicamentos isentos de bioequivalência, a equivalência farmacêutica passa a ser o principal requisito que sustenta a intercambialidade (STORPIRTIS et al., 2004). Estes produtos liberam seus fármacos de forma que, depois de absorvidos, apresentam-se 100% biodisponíveis na corrente sanguínea sistêmica (100% de biodisponibilidade) ou, quando liberados, não necessitam sofrer absorção sistêmica para promoção de seus efeitos. Merecem atenção especial as formas farmacêuticas em que o fármaco está presente na forma sólida, cuja dissolução pode ser afetada significativamente pelas características inerentes ao próprio fármaco, bem como pela presença de excipientes que favorecem ou dificultam a dissolução, além das técnicas de fabricação empregadas (GIBALDI, 1991). Portanto, formas farmacêuticas sólidas de uso oral, de liberação imediata ou modificada, são aquelas que, potencialmente, podem apresentar problemas em relação à biodisponibilidade e à bioequivalência (ABDOU, 1989; ARANCÍBIA, 1991; BANAKAR, 1992). Esta constatação torna-se clara quando se considera casos de isenção de testes de bioequivalência para o registro de determinados medicamentos genéricos, como por exemplo, as soluções aquosas injetáveis por via intravenosa, nas quais o fármaco já está dissolvido e toda a dose será administrada diretamente na corrente sanguínea sistêmica do paciente, o que implica em 100% de biodisponibilidade (STORPIRTIS et al., 2004). Para um genérico deste tipo, a comprovação da equivalência farmacêutica e das Boas Práticas de Fabricação e Controle de Qualidade é suficiente para garantir a sua intercambialidade com o medicamento de referência (ANVISA, 2003a). Outro exemplo de isenção de bioequivalência corresponde a determinadas soluções aquosas de administração oral,

que também apresentam o fármaco já dissolvido, e em condições de ser absorvido pelo organismo (STORPIRTIS et al., 2004). Para tais medicamentos, a experiência internacional demonstrou que não é necessário requerer a comprovação da bioequivalência do genérico em relação ao medicamento de referência para fins de registro, uma vez que a bioinequivalência é altamente improvável, desde que a formulação do genérico não contenha qualquer substância que possa alterar a absorção do fármaco, em relação à formulação do medicamento de referência (ANVISA, 2003b). Dentre as formas farmacêuticas isentas de bioequivalência, encontram-se:

1. medicamentos administrados por via parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intratecal), como soluções aquosas que contêm o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis;
2. soluções de uso oral que contêm o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e que não contenham excipientes que afetem a motilidade gastrointestinal ou a absorção do fármaco;
3. pós para reconstituição, que resultem em soluções que cumpram com os requisitos anteriores;
4. gases;
5. soluções aquosas otológicas e oftálmicas que contêm o mesmo fármaco, nas mesmas concentrações em relação ao medicamento de referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis;
6. medicamentos de uso tópico, não destinados a efeito sistêmico, contendo o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis, destinados a uso otológico e oftálmico, que se apresentem da for-



ma de suspensão, devendo ser apresentados os resultados de estudos farmacodinâmicos que fundamentem a equivalência terapêutica;

7. medicamentos inalatórios ou aerossóis nasais, administrados com ou sem dispositivo, apresentados sob a forma de solução aquosa e contendo o mesmo fármaco, na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis;

8. medicamentos de uso oral cujos fármacos não sejam absorvidos no trato gastrointestinal;

9. medicamentos isentos de prescrição médica, que contenham os fármacos: ácido acetilsalicílico, paracetamol, dipirona ou ibuprofeno, em formas farmacêuticas sólidas;

10. medicamentos de aplicação tópica, exceto os previstos no item 6, contendo fármacos na mesma concentração em relação ao medicamento de referência e excipientes de mesma função, em concentrações compatíveis.

Genéricos e Fitoterápicos

O Ministério da Saúde publicou no Diário Oficial da União, em 12 de agosto de 2003, a resolução de nº 135, que estabelece a inexistência de genéricos para fitoterápicos (medicamentos preparados exclusivamente por substâncias de origem vegetal). O efeito terapêutico de fitoterápicos é resultante da interação das substâncias presentes em sua formulação, o que dificulta a conclusão de que fitoterápicos de marcas diferentes sejam exatamente iguais, através de testes de bioequivalência. Dessa forma, o registro de genéricos para fitoterápicos torna-se impossível.

A Importância dos Genéricos no Mercado de Medicamentos

Os principais efeitos produzidos pela circulação dos genéricos referem-se ao aumento das opções de consumo de produtos homogêneos e intercambiáveis, porém, mais baratos, e a disponibilização de medicamentos de referência a preços menores. A existência dos genéricos é de fundamental importância para o mercado de medicamentos porque facilita o acesso da população consumidora a medicamentos mais baratos e de qualidade garantida, o que é essencial para a satisfação das necessidades humanas, principalmente as vitais, através do consumo destes produtos. Por serem equivalentes terapêuticos de seus medicamentos de referência, os genéricos constituem mais uma opção de consumo, aumentando a oferta de produtos homogêneos e intercambiáveis entre si. Dessa forma, favorecem a concorrência e, por consequência, induzem à diminuição da procura por seus medicamentos de referência, sensivelmente mais caros que os genéricos. A baixa demanda por medicamentos de referência, por sua vez, força a queda dos preços destes produtos, que se tornam mais baratos e, portanto, também mais acessíveis aos consumidores.

Com a entrada dos genéricos no mercado de medicamentos, a população consumidora de baixo poder aquisitivo que, antes não tinha acesso a medicamentos de qualidade, pôde adquirir produtos seguros, muitas vezes essenciais à sua saúde. Sem os genéricos, os produtos do mercado de medicamentos restringiriam-se a similares, produtos mais baratos, mas sem qualidade comprovada, e a medicamentos de referência, produtos de qualidade comprovada, mas extremamente caros, impossibilitando o acesso da população consumidora em geral a produtos realmente seguros.

Contudo, mesmo sendo produtos tão vantajosos aos consumidores, os genéricos ainda têm uma pequena participação no mercado consumidor, equivalente à cerca de 12%, de acordo com o IMS Health. Dentre os inúmeros fatores que contribuem para tal situação, estão a falta de informação da população quanto à confiabilidade e à



qualidade dos genéricos, a presença de similares no mercado de medicamentos (mais consumidos que os genéricos), a existência de bonificações dadas às drogarias durante a compra de similares (como descontos e ganho de amostras grátis), que induzem à *empurroterapia* nas drogarias e a resistência da classe médica em prescrever medicamentos genéricos (80% das prescrições incluem medicamentos de referência, de acordo com o Presidente da Abrafarma). Entretanto, a venda de genéricos cresceu 60% no terceiro trimestre deste ano, em comparação ao terceiro trimestre de 2004, segundo o balanço da Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos (Pro Genéricos) o que demonstra o sucesso da implantação da política dos genéricos no país.

Patente de Invenção e sua Importância no Mercado de Medicamentos

A patente consiste num direito de propriedade industrial, concedido pelo INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial), que atua como um instrumento de concessão da exploração exclusiva de uma invenção, por seu inventor, durante um prazo determinado (de 10 a 20 anos, no Brasil), estabelecido de acordo com os custos da pesquisa. As patentes só foram reconhecidas, em território nacional, a partir de 1996, com o estabelecimento da Lei nº 9.279 (Lei das Patentes).

O efeito produzido pelas patentes, no mercado de medicamentos, refere-se ao aumento dos preços dos medicamentos registrados, uma vez que concedem o direito de exploração exclusiva do produto inovador pelo laboratório titular. A oferta do medicamento inovador patenteado, a partir daí, fica restrita ao laboratório titular, o que ocasiona, por conseqüência, a falta de opções de consumo. Como resultado, os preços de oferta do produto se elevam.

Entretanto, as patentes são de fundamental importância ao mercado de medicamentos, pois in-

centivam a pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos, contribuindo para a evolução da qualidade dos produtos farmacêuticos. A partir da concessão do direito de exploração exclusiva do medicamento inovador, o laboratório titular pode obter o retorno lucrativo dos investimentos gastos durante a pesquisa, o que atua como um incentivo ao desenvolvimento de novas formulações. Embora acarretem o aumento dos preços dos medicamentos inovadores, mesmo que por tempo limitado, a falta de patentes comprometeria a satisfação das necessidades humanas através do consumo destes produtos e, portanto, a saúde humana. Sem as patentes, a evolução da qualidade dos medicamentos ficaria estagnada.

Considerações Finais

Por ser um setor diretamente relacionado com a saúde humana e, portanto, com a vida das pessoas, o mercado de medicamentos deve disponibilizar, em sua oferta, produtos de qualidade, segurança e eficácia terapêutica garantidas. Dentre os tipos de medicamentos disponíveis neste setor, apenas genéricos e medicamentos de referência mostram-se confiáveis quanto a estes aspectos, uma vez que são submetidos a estudos científicos para comprovação de sua qualidade. Entretanto, a maior parte dos consumidores, induzidos por informações incorretas quanto à confiabilidade dos genéricos e pela busca de preços menores, demandam por similares, que, em geral, são mais baratos que os genéricos, mas não dispõem de qualidade garantida. Diante deste contexto, torna-se de fundamental importância disseminar informações corretas quanto à confiabilidade e à qualidade dos genéricos entre a população consumidora, por meio de profissionais de saúde, na tentativa de modificar a situação dos genéricos no mercado de medicamentos e otimizar sua participação na demanda consumidora do setor.

Quanto à qualidade dos produtos farmacêuticos



medicamentosos, também diretamente relacionados com a saúde humana, é inquestionável o papel das patentes em sua evolução: o reconhecimento das patentes, em 1996, foi o estopim para a evolução da qualidade dos produtos farmacêuticos, assim como para o desenvolvimento dos genéricos, que surgiram em função do reconhecimento do direito patentário.

Patentes e genéricos são de suma importância para o mercado de medicamentos, por motivos um pouco distintos entre si, mas que se voltam para um mesmo fim: a satisfação das necessidades humanas através do consumo de medicamentos de qualidade. As patentes alavancam a evolução da qualidade dos medicamentos ao incentivarem a pesquisa e o desenvolvimento de formulações inéditas, enquanto que os genéricos facilitam o acesso da população consumidora a medicamentos de qualidade garantida e a preços mais baixos.

Referências

- ABDOU, H.M. **Dissolution, bioavailability and bioequivalence**. Easton: Mack Publishing Company, 554p, 1989.
- ARANCÍBIA, A. Calidad biofarmacéutica – Estudios in vitro y in vivo. **Acta Farm. Bonaerense**, 10:123-33, 1991.
- BANAKAR, U.K. **Pharmaceutical dissolution testing**. New Cork: Marcel Dekker Inc., 437p, 1992.
- BENET, L. Z. Understanding bioequivalence testing. **Transplant. Proc.**, 31: 75-95, 1999.
- BRASIL**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n. 135, de 29 de maio de 2003. “Regulamento técnico para medicamentos genéricos”. Diário oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003a. Disponível <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 25 jun. 2004.
- BRASIL**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE n. 897, de 29 de maio de 2003. “Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência”. Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003b. Disponível <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 25 jun. 2004.
- BRESSOLE, F.; BROMET – PETIT, M.; AUDRAN, M. Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods: applications to pharmacokinetics. **J. Chromatogr., B: Biomed. Sci. Appl.**, 686:3-10, 1996.
- CAUSON, R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis: view point and discussion. **J. Chromatogr., B: Biom. Appl.**, 689:175-80, 1997.
- DIGHE, S.V. A review of the safety of generic drugs. **Transplant. Proc.**, 31:235-45, suppl. 3A, 1999.
- GIBALDI, M. **Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics**. 4°. Ed. Philadelphia Lea & Febiger, 406p., 1991.
- MARZO, A. Open questions on bioequivalence: some problems and solutions. **Pharm. Res.** New York, 40: 357-369, 1999.
- MARZO, A; BALANT, L.P. Bioequivalence: an updated reappraisal addressed to applications o interchangeable multi-source pharmaceutical products. **Arzneim. – Forsch./Drug Res.**, 45:109-115, 1995.
- MEREDITH, P.A. Generic drugs: therapeutic equivalence. **Drug Saf., Auckland**, 15:233-242, 1996.
- MEYER, G.F. History and regulatory issues of generic drugs. **Transplant. Proc.** 31: 105-125, suppl.3A, 1999.
- SHARGEL, L.; YU, A.B.C. **Applied**



biopharmaceutics and pharmacokinetics. 4. ed. Stamford: Appleton & Lange, 768p., 1999.

STORPIRTIS, S. **Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos.** São Paulo: [s.n.], 78p., 1999.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S.; VILANOVA, C. M. **A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas.** ANVISA, 2004.

STORPIRTIS, S.; KIMURA, C. M. R. E.; REZENDE, K. R.; PALUDETTI, L.^a; MORI,^a L. P. M. "Estudo comparativo da cinética de dissolução de ibuprofeno em comprimidos de liberação imediata comercializados no Brasil". **Rev. Brás. Cien. Farm.**, São Paulo. 35:281-88, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert committee on specification for pharmaceutical preparation. 34 report. Geneva: **WHO**, 46p, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority". Geneva: [s. n.], 1999.

Sites consultados

www.farmaciahamburguesa.com.br. Acesso em: 21 jun. 2004.

www.maringasaude.com.br. Acesso em: 29 jun. 2004.

www.medicamentogenerico.org.br. Acesso em 21 jun. 2004.

www.progenericos.org.br. Acesso em: 18 jun. 2004.

www.unifesp.br. Acesso em: 30 jun. 2004.