

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármacos e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêutico

Fernando Luis Soares Pereira

**Uso estratégico de informações de patentes para o desenvolvimento de
formulações: delineamento de uma nova forma farmacêuticas de avanafila**

São Paulo
2023

Fernando Luis Soares Pereira

**Uso estratégico de informações de patentes para o desenvolvimento de
formulações: delineamento de uma nova forma farmacêuticas de avanafila**

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

Área de concentração: Fármaco e
Medicamentos

Orientador: Prof. Dr. Humberto Gomes
Ferraz

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

PP436u Pereira, Fernando
 Usos estratégicos de informações de patentes para o desenvolvimento de formulações: delineamento de uma nova forma farmacêutica de avanafil / Fernando Pereira. - São Paulo, 2023.
 133 p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
Departamento de Farmácia.
Orientador: Ferraz, Humberto

1. Patentes Farmacêuticas. 2. Informação de Patentes. 3. Formas Farmacêuticas Sólidas. 4. Avanafil. I. T. II. Ferraz, Humberto, orientador.

Fernando Luis Soares Pereira

**Uso estratégico de informações de patentes para o desenvolvimento de
formulações: delineamento de uma nova forma farmacêuticas de avanafila**

Comissão Julgadora da
Dissertação para a obtenção do Título de Mestrado

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz
Orientador/Presidente

1º Examinador

2º Examinador

3º Examinador

São Paulo, ____ de _____ de 2023

*Dedico esse trabalho aos meus pais, José Donizete (saudades) e Marlene;
aos meus irmãos, Eduardo Gustavo e Heloisa;
ao meu cunhado Rubens;
e ao meu querido afilhado, Felipe José.*

AGRADECIMENTOS

À Universidade de São Paulo, à Faculdade de Ciências Farmacêuticas e ao Departamento de Fármacos e Medicamentos, por tornarem possível o meu ingresso no programa de Mestrado.

Ao ilustre Professor Dr. Humberto Gomes Ferraz, por ter aceitado me orientar na execução deste trabalho. Desde a graduação, sou grato por toda confiança, apoio e aprendizado.

Ao Sr. Gustavo Vaiano Carapeto e à Sra. Bruna Favotto do Rosário, pelo interesse e disposição em contribuir com a triagem de centenas de patentes e artigos que foram considerados neste trabalho, sobretudo nos capítulos 1 e 2.

À Professora Dra. Michele Georges Issa, pelas discussões sobre propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas de fármacos.

À Dra. Josiane Souza Pereira Daniel, pelas discussões sobre o capítulo 2 deste trabalho e suporte na preparação do material que foi submetido a revista científica.

À Ma. Rosana Pereira da Silva e à Sra. Bruna Rodrigues Belem, pelas discussões sobre comprimidos.

Ao Sr. Allef Soares Fante, pelas discussões sobre análise térmicas de fármacos.

Ao Sr. Gustavo Henrique Marques e ao Sr. Renan Vinicius de Araújo, pelas discussões associadas às características químicas de pequenas moléculas.

Ao Sr. Henrique Balseiro Zin, pelas discussões sobre o aspecto visual das figuras deste trabalho.

À Sra. Talitha do Prado Salgado, por revisar o texto deste trabalho.

Ao Laboratório DEINFAR e seus colaboradores, por proporcionarem um extenso período de aprendizado na área farmacotécnica, que foi fundamental para a execução deste trabalho.

*“Propriedade intelectual é, essencialmente, informação, a qual não se esgota quanto
mais as pessoas a utilizam“*

(PALFREY, John. Intellectual Property Strategy. London: The MIT Press, 2012)

RESUMO

PEREIRA, Fernando Luis Soares. **Uso estratégico de informações de patentes para o desenvolvimento de formulações: delineamento de uma nova forma farmacêuticas de avanafila**, 2023. 133p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, de São Paulo, São Paulo, 2023.

As patentes são importantes fontes de informação tecnológica que impulsionam a inovação e melhorias no setor produtivo. No entanto, no Brasil, há evidências de que as patentes não são utilizadas sistematicamente como fonte de informação. O setor farmacêutico é um dos principais investidores em recursos para inovação globalmente, o que resulta em uma extensa quantidade de Patentes Farmacêuticas (PF) publicadas, reivindicando conceitos inventivos associados a medicamentos. Este trabalho tem como objetivo discutir a contribuição das PF no desenvolvimento de Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís (FFSO) e investigar se elas podem ser consideradas fontes de informações para o desenvolvimento dessas formas farmacêuticas. Além disso, demonstrar a utilidade das PF no processo de criação de uma nova formulação contendo Avanafila (AVN). Para atingir esses objetivos, foi realizado um levantamento da literatura acadêmica e de patentes em busca de documentos relevantes para os propósitos deste estudo. Também foi criada uma abordagem para a geração de formas farmacêuticas inovadoras. Os resultados obtidos permitiram a discussão de que as patentes devem ser consideradas no desenvolvimento de FFSO, pois fornecem informações essenciais para o desenvolvimento racional de medicamentos. Por exemplo, as patentes revelam características físico-químicas e biofarmacêuticas de fármacos, bem como o perfil do paciente que fará uso da forma farmacêutica, além de descrever formulações e processos de preparação. Além disso, foi possível validar que, dentro do contexto da AVN, as informações técnicas das PF concordam com as informações reveladas em artigos científicos. Assim, também foi possível concluir que as informações das PF devem ser incluídas em estratégias de *Quality by Design* (QbD). Foi identificada a existência de um menor número de patentes de invenções no Brasil em comparação com outros países, especialmente países desenvolvidos. No contexto da AVN, observamos que um formulador inserido no mercado brasileiro tem maior liberdade para utilizar informações contidas nas PF para desenvolver medicamentos, em comparação com aquele que busca desenvolver medicamentos para outros mercados, como Estados Unidos, países membros da União Europeia e China. Com base na análise de artigos e patentes associadas à AVN e em uma abordagem criada foi proposto o delineamento experimental de um protótipo de um novo comprimido orodispersível de AVN.

Palavras-Chaves: Patentes Farmacêuticas, Informação de Patentes, Forma Farmacêutica Sólida Oral, Avanafila.

ABSTRACT

PEREIRA, Fernando Luis Soares. **Strategic use of patent information for formulation development: designing a novel avanafil pharmaceutical formulation**, 2023. 133p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, de São Paulo, São Paulo, 2023.

Patents are important sources of technological information that drive innovation and improvements in the productive sector. However, in Brazil, there is evidence that patents are not systematically used as a source of information. The pharmaceutical sector is one of the major investors in innovation resources globally, resulting in a vast number of Pharmaceutical Patents (PP) published, claiming inventive concepts associated with drug products. This study aims to discuss the contribution of PP in the development of Solid Oral Dosage Form (SODF) and investigate if they can be considered sources of information for the development of these dosage form. Additionally, it aims to demonstrate the usefulness of PP in the process of creating a new formulation containing Avanafil (AVN). To achieve these objectives, a search of academic and patents literature was conducted to find relevant documents for this study. An approach for generating innovative dosage forms was also created. The obtained results allowed the discussion that patents should be considered in the development of SODF, as they provide essential information for the rational development of drug products. For example, PP reveal physicochemical and biopharmaceutical characteristics of drugs, as well as the patient profile that will use the dosage form and describe formulations and preparation processes. Furthermore, it was possible to validate that, within the context of AVN, the technical information from PP aligns with the information disclosed in scientific articles. Thus, it was also possible to conclude that PF information should be included in Quality by Design (QbD) strategies. A smaller number of invention patents was identified in Brazil compared to other countries, especially developed countries. In the context of AVN, we observed that a formulator within the Brazilian market has greater freedom to use information contained in PP to develop drug products, compared to those seeking to develop drugs for other markets, such as the United States, European Union countries, and China. Based on the analysis of articles and patents associated with AVN and using the created approach, the design of experiments of a prototype of a new orodispersible AVN tablet was proposed.

Palavras-Chaves: Pharmaceutical Patents, Patent Information, Solid Oral Dosage Form, Avanafil.

LISTAS DE FIGURAS

| | |
|---|-----|
| Figura 1.1 – Número de depósitos de pedidos de patentes da área farmacêutica depositados no período de 2010 a 2020 | 19 |
| Figura 1.2 – Representação da metodologia de busca | 20 |
| Figura 1.3 – Fluxograma de triagem e seleção dos estudos | 21 |
| Figura 1.4 – Características das patentes como fonte de informação | 22 |
| Figura 1.5 – Esquema de ordem para leitura de patentes baseado em suas seções | 24 |
| Figura 1.6 – Recorte da folha de rosto de documentos de patentes . | 25 |
| Figura 1.7 – Exemplo de informações técnicas que podem ser encontradas em Patentes Farmacêuticas | 32 |
| Figura 2.1 – Estrutura molecular da Avanafila | 54 |
| Figura 2.2 – Estrutura molecular da avanafil no estado não-ionizado e em dois estados ionizados diferentes | 59 |
| Figura 2.3 – Gráfico da solubilidade da Avanafila em função do pH do meio que está dissolvida | 59 |
| Figura 2.4 – Gráfico da representatividade das formas farmacêuticas sólidas orais contendo a AVN como único ativo descritas nas patentes | 67 |
| Figura 2.5 – Gráfico da quantidade de primeiros depósitos (prioridade) dos pedidos de patentes identificados para o fármaco AVN no mundo (n=218), ao longo dos anos de 1999 a 2021, com a apresentação de três marcos temporais | 74 |
| Figura 2.6 – Representação da origem das prioridades para as referências de patentes identificadas no mundo para a Avanafila (n=218) | 75 |
| Figura 2.7 – Representação da origem das prioridades para as referências de patentes identificadas no Brasil para a Avanafila (n=28) | 76 |
| Figura 3.1 – Fluxograma de desenvolvimento de formas farmacêuticas | 97 |
| Figura 3.2 – Mapeamento dos problemas e soluções descritos em patentes para formas farmacêuticas sólidas orais contendo AVN | 110 |
| Figura 3.3 – Informações de patentes úteis ao desenvolvimento de uma formulação contendo Avanafila | 111 |
| Figura 3.4 – Matriz de avaliação de desempenho (alto e baixo) das técnicas de compressão direta (CD), granulação úmida (GU) e granulação seca (GS), em relação a diferentes fatores | 112 |
| Figura 3.5 – Novo fluxograma do processo de produção dos comprimidos orodispersíveis de Avanafila | 121 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|-----|
| Quadro 1.1 – Compilado de estudos que utilizam as patentes farmacêuticas como fonte de informação úteis ao desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais | 29 |
| Quadro 2.1 – Análise da concordância das informações técnicas extraídas das patentes farmacêuticas com a revisão da literatura, em relação às características físico-químicas da Avanafila | 56 |
| Quadro 2.2 – Análise da concordância das informações técnicas extraídas das patentes farmacêuticas com a revisão da literatura, em relação às considerações biofarmacêuticas de uma forma farmacêutica sólida oral de Avanafila | 63 |
| Quadro 2.3 – Sistema de Classificação Biofarmacêutica | 64 |
| Quadro 2.4 – Técnicas de dissolução e quantificação de formas farmacêuticas sólidas contendo AVN descrita nas PF | 72 |
| Quadro 2.5 – Documentos de patentes depositados no Brasil associados a Avanafila | 77 |
| Quadro 3.1 – Descrição das etapas envolvidas no Bloco 1 | 98 |
| Quadro 3.2 – Descrição das etapas envolvidas no Bloco 2 | 100 |
| Quadro 3.3 – Descrição das etapas envolvidas no Bloco 3 | 102 |
| Quadro 3.4 – Descrição das etapas envolvidas no Bloco 4 | 103 |
| Quadro 3.5 – Descrição das etapas envolvidas no Bloco 5 | 105 |
| Quadro 3.6 – Fármacos identificados como oportunidade para desenvolver uma Forma Farmacêutica Sólida Oral no Brasil | 107 |
| Quadro 3.7 – Perfil de Qualidade Alvo Produto (PQAP) de um protótipo de comprimido orodispersível de Avanafila | 115 |
| Quadro 3.8 – Notas para Severidade, Ocorrência e Detecção | 118 |
| Quadro 3.9 – Método de <i>Failure Mode and Effect Analysis</i> (FMEA) aplicado ao desenvolvimento de um comprimido orodispersível de Avanafila | 119 |
| Quadro 3.10 – Planejamento fatorial completo de quatro fatores em dois níveis (2 ³) elaborado para a produção dos comprimidos orodispersíveis de Avanafila | 122 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|-----|
| Tabela 2.1 – Apresentação dos resultados identificados e selecionados para este capítulo | 56 |
| Tabela 2.2 – Valores de referências e termos para categorizar a solubilidade de solutos em solventes | 60 |
| Tabela 3.1 – Matriz de ensaios para a produção dos comprimidos orodispersíveis de avanafila. Planejamento fatorial completo de três fatores em dois níveis (2^3), em triplicata | 122 |
| Tabela 3.2 – Comprimidos orodispersíveis de Avanafila (200mg). Peso: 650 mg/comprimido | 123 |

LISTA DE SIGLAS

ACQ – Atributo Crítico de Qualidade

AVN – Avanafila

CD – Compressão Direta

CIP – Classificação Internacional de Patentes

CTA – Conhecimento Tradicional Associado

CUP – Convenção da União de Paris

DE – Disfunção Erétil

EPO – *European Patent Office*

FCF/USP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

FDA – *Food and Drug Administration*

FFSO – Forma Farmacêutica Sólida Oral

FMEA – *Failure Mode and Effect Analysis*

FMECA – *Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis*

FTA – *Fault Tree Analysis*

GS – Granulação Seca

GU – Granulação Úmida

HACCP – *Hazard Analysis and Critical Control Points*

HAZOP – *Hazard Operability Analysis*

INID – *Internationally Agreed Numbers for the Identification of Data*

INPI – Instituto Nacional de Propriedade Industrial

JPO – *Japan Patent Office*

LPI – Lei da Propriedade Industrial

NPR – Número de Prioridade de Risco

OMPI – Organização Mundial da Propriedade Intelectual

P&D – Pesquisa e Desenvolvimento

PCP – Parâmetros Críticos do Processo

PCT – Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes

PDE5 – Inibidores da Enzima Fosfodiesterase Tipo 5

PF – Patente Farmacêutica

PG – Acesso ao Patrimônio Genético

PHA – *Preliminary Hazard Analysis*

PLT – Tratado da Lei de Patentes

PM – Peso Molecular

PQAP – Perfil de Qualidade Alvo do Produto

QbD – *Quality by Design*

RLA – Revisão da Literatura Acadêmica

SCB – Sistema de Classificação Biofarmacêutica

TGI – Trato Gastrointestinal

TRIPS – *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*

USPTO – United States Patent and Trademark Office

SUMÁRIO

| | |
|---|-----|
| Capítulo 1 – Uso de informações tecnológicas de patentes farmacêuticas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais | 16 |
| Resumo..... | 17 |
| 1.1 Introdução | 18 |
| 1.2 Metodologia | 20 |
| 1.3 Resultado e Discussão | 21 |
| 1.3.1 Patentes farmacêuticas como fontes de informação | 21 |
| 1.3.2. Casos de uso das Patentes Farmacêuticas como fonte de informação ... | 28 |
| 1.3.3 Liberdade para explorar as informações técnicas de patentes farmacêuticas em países emergentes | 36 |
| 1.4 Conclusão | 37 |
| 1.5 Referências..... | 38 |
| Capítulo 2 – Uso das Patentes Farmacêuticas, como Ferramenta de <i>Quality By Design</i> , para o Desenvolvimento de Formas Farmacêuticas Sólidas Orais: um Caso Para a Avanafila no Brasil | 51 |
| Resumo..... | 52 |
| 2.1 Introdução | 53 |
| 2.2 Metodologia | 54 |
| 2.3 Resultados e discussões | 55 |
| 2.3.1 Características físico-químicas da Avanafila..... | 56 |
| 2.3.2 Considerações biofarmacêuticas para a Avanafila e o estado do paciente | 62 |
| 2.3.3 Formas farmacêuticas sólidas orais de Avanafila | 66 |
| 2.3.4 Cenário patentário brasileiro para a Avanafila | 74 |
| 2.4 Conclusão | 80 |
| 2.5 Referências..... | 81 |
| Capítulo 3 – Delineamento de um comprimido orodispersível de avanafila, utilizando uma nova abordagem para a geração de formulações inovadoras..... | 92 |
| Resumo..... | 93 |
| 3.1 Introdução | 94 |
| 3.2. Metodologia..... | 95 |
| 3.3 Resultados | 96 |
| 3.3.1 Abordagem para a criação da proposta de formulações inovadoras | 96 |
| 3.3.2 Execução da Abordagem para Propor uma Inovação..... | 107 |
| 3.4. Conclusão | 124 |
| 3.5 Referências..... | 125 |

**Capítulo 1 – Uso de informações tecnológicas de patentes
farmacêuticas no desenvolvimento de formas farmacêuticas
sólidas orais**

Resumo

Uso de informações tecnológicas de patentes farmacêuticas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais no Brasil

As patentes são fontes de informação tecnológica que impulsionam a inovação e melhorias no setor produtivo. No entanto, no Brasil, há evidências de que as patentes não são utilizadas de forma sistemática como fonte de informação. Este estudo teve como objetivo demonstrar a contribuição das Patentes Farmacêuticas (PF) no desenvolvimento de Formas Farmacêuticas Sólidas Orais (FFSO) e discutir o impacto do menor patenteamento de invenções que é observado no Brasil em comparação com outros países. Foi realizado um levantamento da literatura acadêmica, selecionando artigos que abordavam informações tecnológicas com base em PF. Os estudos incluídos permitiram a conclusão de que as PF são caracterizadas por apresentarem detalhes de produtos e processos, serem atualizadas, acessíveis, possuírem um formato universal e serem indexadas e rastreáveis, e devem ser utilizadas no desenvolvimento de FFSO, pois fornecem informações essenciais para o desenvolvimento racional de medicamentos. Além disso, concluiu-se que no Brasil existe uma maior liberdade para acessar informações atualizadas contidas nas PF para desenvolver medicamentos para o mercado local, do que em comparação a países desenvolvidos.

Palavras-Chaves: Patentes Farmacêuticas, Informação de Patentes, Formas Farmacêuticas Sólidas, Farmacotécnica.

1.1 Introdução

Informações tecnológicas abrangem todos os tipos de conhecimento sobre tecnologias de processo, produto, produção e gestão que promovem a melhoria contínua da qualidade e a inovação no setor produtivo [1]. Elas são essenciais na Pesquisa e Desenvolvimento de produtos, pois auxiliam no processo de tomada de decisão e na estruturação de projetos, na medida que compartilham conhecimentos que permitem a compreensão de vantagens, desvantagens, argumentos e outros pontos que facilitam o julgamento das muitas alternativas técnicas possíveis dentro da jornada de desenvolvimento de uma tecnologia [1-3].

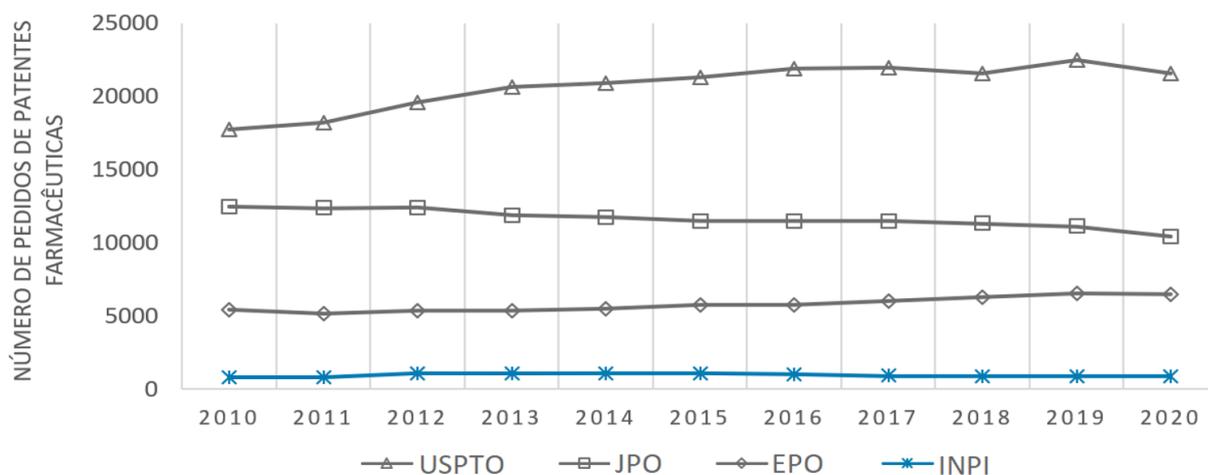
A Propriedade Industrial é a área que assegura direitos de propriedade sobre as criações e invenções associadas às indústrias, aos comércios, bem como todos os produtos manufaturados ou naturais, por meio da concessão de patentes de invenção, registro de desenho industrial e registro de marcas, entre outros títulos. Essa área do direito tem como premissa a necessidade de reconhecer os direitos de propriedade, em equilíbrio com o interesse público em acessar as criações e invenções e a necessidade de incentivar a criatividade e a inovação, em prol do desenvolvimento econômico e social [4,5].

As patentes são títulos de propriedade temporária que concedem aos seus titulares o direito de impedir terceiros, de produzir, usar, colocar à venda, vender ou importar, sem o seu consentimento, a invenção reivindicada na patente, no território em que o documento está vigente. Uma invenção é um produto e/ou processo que resolve um problema técnico, tendo a particularidade de que, embora o problema possa ser recorrente ou novo no estado da técnica, a solução deve ser nova, resultar da inventividade humana e possuir aplicação em nível industrial [4-6].

A Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI) expõe as patentes como uma importante fonte de informação tecnológica para pesquisadores, inventores e empreendedores. Essas informações têm uma ampla gama de usos, incluindo evitar gastos desnecessários em P&D com tecnologias já existentes, explorar tecnologias cujos direitos tenham caído em domínio público, identificar tecnologias emergentes e compreender as tendências de mercado [7]. No entanto, no Brasil, ainda existem evidências de que as patentes não estão sendo utilizadas de forma sistemática como fonte de informação tecnológica no meio acadêmico e industrial, possivelmente devido à falta de conhecimento e conscientização sobre as vantagens do uso das patentes [9-10].

No Brasil, as invenções em domínio público são aquelas que não conferem direitos de propriedade aos seus responsáveis no território nacional. Isso ocorre quando a patente não foi depositada junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) ou quando expirou, foi considerada caduca, anulada ou nunca foi concedida [11-12]. Devido ao princípio da territorialidade das patentes, cada país pode ter um número diferente de patentes em domínio público, a depender do número de depósitos realizados nesse país. A Figura 1.1 compila os dados da OMPI dos anos de 2011 a 2022, demonstrando que, de maneira geral, o INPI (Brasil) recebe uma menor quantidade de depósitos de pedidos de patentes da área farmacêutica quando comparado com os depósitos recebidos pelo *United States Office of Trademarks and Patents* (Estados Unidos), *Japan Patent Office* (Japão) e *European Patent Office* (Países da Europa) [13-23].

Figura 1.1 - Número de depósitos de pedidos de patentes da área farmacêutica depositados no período de 2010 a 2020



USPTO: *United States Office of Trademarks and Patents*; JPO: *Japan Patent Office*; EPO: *European Patent Office*; INPI: Instituto Nacional de Propriedade Industrial. Fonte: OMPI, 2011-2021.

Nenhum estudo acadêmico foi encontrado investigando o potencial das patentes no desenvolvimento racional de medicamentos. O capítulo 1 deste trabalho tem como objetivo preencher essa lacuna, revisando a literatura acadêmica para analisar como as informações tecnológicas contidas nas patentes podem contribuir para o desenvolvimento de Formas Farmacêuticas Sólidas Orais (FFSO). Além disso, é objetivo discutir o impacto associado ao cenário das organizações que desenvolvem

FFSO no Brasil estarem em um ambiente com menor patenteamento de invenções em relação a outros países.

1.2 Metodologia

Foi realizado um levantamento da literatura acadêmica nas bases de dados do Web of Science (Clarivate Analytics, Filadélfia) e Scopus (Elsevier B.V, Amesterdã), utilizando o Mendeley Reference Manager (Mendeley Ltd., Londres) como o software de gerenciamento dos resultados obtidos. As palavras-chave utilizadas para as buscas foram "*Patent*", "*Patent Information*", "*Pharmaceutical Industry*", "*Pharmaceutical Development*" e seus termos sinônimos (Figura 1.2).

Figura 1.2 – Representação da metodologia de busca



Fonte: Elaboração Própria do Autor

Para selecionar o maior número possível de informações relevantes ao objetivo deste capítulo, considerou-se o intervalo de tempo de 2006 a 2021 (Abril). Esse período foi escolhido com base no Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS), que propôs, em 1994, a necessidade de os países signatários reconhecerem patentes de produtos farmacêuticos em um período de até 10 anos após a celebração do acordo. Dessa forma, é característico do período escolhido uma maior uniformidade nas legislações de patentes entre os países, especialmente no que diz respeito aos produtos farmacêuticos.

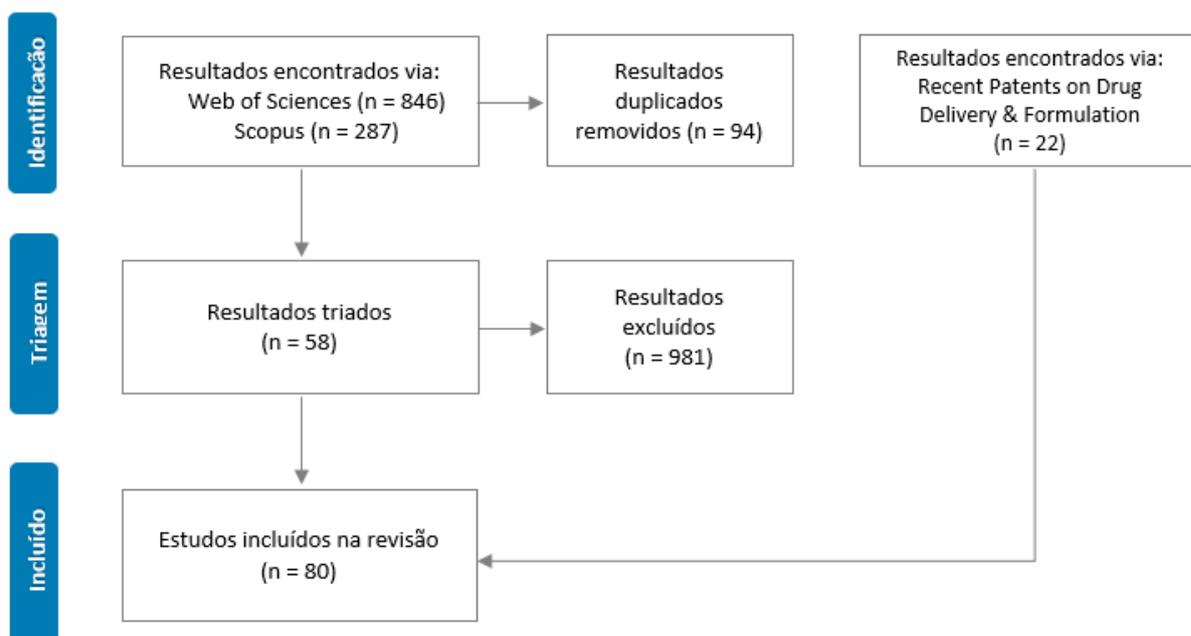
Os resultados obtidos foram triados para a obtenção dos estudos incluídos na discussão deste capítulo. Como critério de inclusão, foram considerados apenas artigos publicados em periódicos que discutem o uso de informação tecnológica das patentes na área farmacêutica ou que disseminam tecnologias relacionadas à área

farmacêutica por meio de revisão de patentes. Como critério de exclusão, adotou-se que os resultados não poderiam abordar tecnologias de áreas do conhecimento distintas do desenvolvimento de FFSO nem serem publicados em idiomas diferentes do inglês e do português.

1.3 Resultado e Discussão

80 estudos foram incluídos para as discussões deste capítulo (Figura 1.3). Como exemplos de estudos excluídos é possível citar aquelas obras que, apesar de discutirem tendências e avanços tecnológicos da área farmacêutica com base em patentes, focaram-se em áreas distintas das FFSO, como a síntese orgânica [24] e biotecnologia [25] ou soluções oftálmicas [26].

Figura 1.3 - Fluxograma de triagem e seleção dos estudos



Fonte: Elaboração Própria do Autor

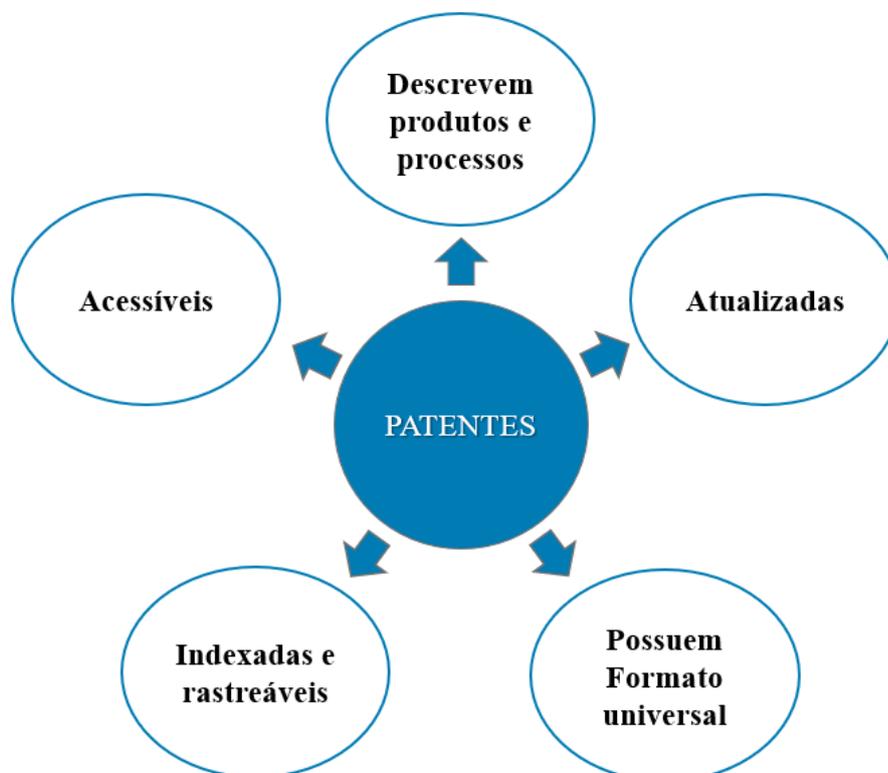
1.3.1 Patentes farmacêuticas como fontes de informação

As patentes são predominantes no mercado de medicamentos, pois são as ferramentas de negócio apropriadas para converter os investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) necessários para produzir novas tecnologias em direitos de propriedade [27-29]. As patentes geram diversas vantagens competitivas para seus titulares em relação à concorrência, especialmente por concederem o direito de impedir terceiros de explorarem a matéria-objeto de proteção no território em que a

patente foi depositada e concedida, além de tornar a negociação de tecnologias mais seguras, seja feita entre pessoas jurídicas, entre pessoas físicas ou entre pessoas físicas e jurídicas [27,28].

As patentes farmacêuticas (PF) são aquelas que revelam inovações exclusivas relacionadas a medicamentos, incluindo o próprio fármaco, rotas de síntese, estado cristalino, processos de purificação, formas de dosagem, processos de preparação da forma de dosagem e uso terapêutico [30-34]. A Figura 1.4 ilustra algumas características das patentes como fonte de informação. Uma delas é que descrevem produtos e processos de maneira suficiente para que um técnico no assunto consiga reproduzir a invenção reivindicada, trazendo elementos de novidade tecnológica em nível industrial [33,35,36]. Portanto, as PF atuam como uma importante ferramenta para disseminar informações que podem ser usadas no desenvolvimento de formas farmacêuticas para diferentes doenças, inclusive doenças negligenciadas [31,35-38].

Figura 1.4 - Características das patentes como fonte de informação



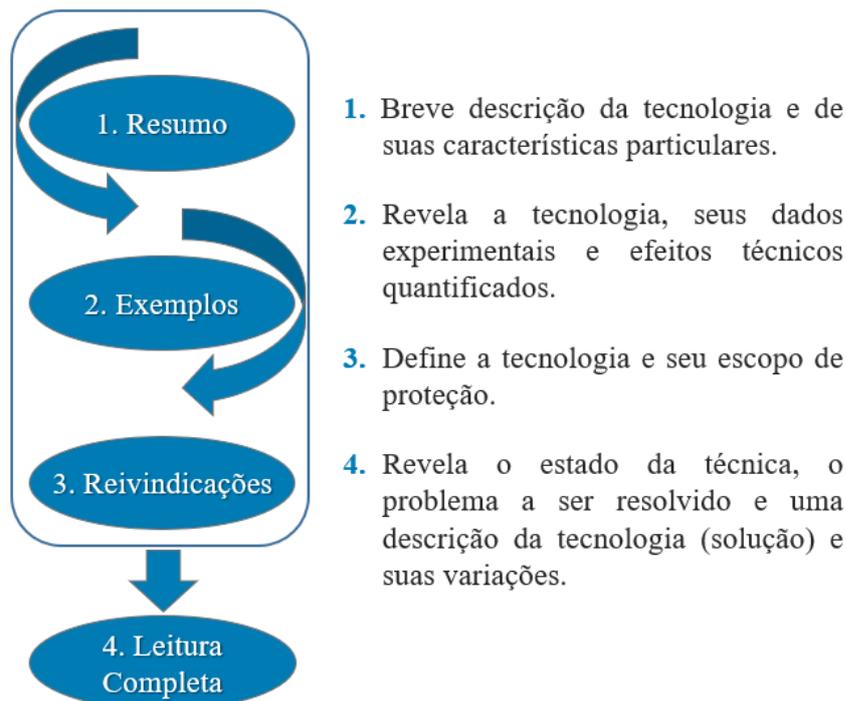
Fonte: Elaboração própria do autor

Os autores Magazzini *et al.* (2009) [29] e Gokhale e Kannan (2012) [39] discutem que, para uma compreensão completa do estado da técnica, não se pode

desconsiderar as informações contidas nas patentes. Pelo contrário, eles reforçam que essa literatura deve ser consultada em combinação com a literatura acadêmica. Essa observação é particularmente relevante no setor farmacêutico, em que os projetos de P&D são geralmente conduzidos dentro de metodologias científicas, devido às preocupações com a segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos. Nesse contexto, as fronteiras entre o conhecimento acadêmico e industrial podem se tornar difusas [29,31]. Portanto, independentemente de as informações estarem divulgadas na literatura acadêmica ou patentária, ela pode ser valiosa para evitar o desperdício de recursos no desenvolvimento de tecnologias que já foram descritas. Além disso, essas informações podem servir como ponto de partida para a criação de novos projetos, que podem ou não apresentar algum grau de inovação.

Não obstante, Donald, Kabir e Donald (2018) [40] reconheceram que a análise de patentes pode ser uma tarefa desestimulante quando não se tem uma familiarização com esse tipo de documento, vez que podem ser compreendidos como documentos longos e complexos. Para remediar essa situação, os autores apresentaram instruções para um processo mais efetivo de avaliação e extração de informações desses documentos. Essas instruções incluem iniciar a leitura pelo resumo, seguido pelos exemplos e reivindicações, e fazer uma leitura completa do relatório descritivo apenas se o documento despertar interesse. O resumo oferece uma breve contextualização do campo técnico em que a tecnologia está inserida e suas relevantes características técnicas. Os exemplos compreendem dados experimentais que revelam uma ou mais concretizações da invenção e seus efeitos técnicos. As reivindicações definem as características técnicas essenciais e particulares da invenção que se deseja proteger. Já outras partes da patente, como o relatório descritivo, divulgam informações mais detalhadas sobre o estado da técnica relacionado à invenção reivindicada, o problema técnico que ela resolve e as suas variações técnicas esperadas [40] (Figura 1.5).

Figura 1.5 – Esquema de ordem para leitura de patentes baseado em suas seções



Fonte: Elaboração própria do autor.

Essas instruções fornecidas são possíveis graças à característica das patentes de apresentarem um formato universal, tanto em suas seções quanto em seus conteúdos. Por exemplo, na folha de rosto, os dados bibliográficos são apresentados com campos numerados e específicos, conhecidos como códigos INID (*Internationally Agreed Numbers for the Identification of Data*). Esses códigos permitem a identificação de informações como a data de depósito, publicação, entre outras, independentemente do idioma em que o documento está escrito (Figura 1.6) [41]. As outras seções do documento também seguem uma padronização. No caso do relatório descritivo, o estudo realizado por Braga *et al.* (2018) [35] demonstraram que os escritórios de patentes no Brasil (INPI), Europa (EPO), Japão (JPO) e EUA (USPTO) exigem obrigações semelhantes para a demonstração da suficiência descritiva. Sendo que a falta desses requisitos pode resultar no indeferimento ou até mesmo na anulação da patente após a concessão [35].

Figura 1.6 – Recorte da folha de rosto de documentos de patentes

| Bibliographic data | Description | Claims | Drawings | Original document | Citations | Legal events | Patent family |
|--|-------------|--|----------|---|-----------|--------------|---------------|
|  <p>República Federativa do Brasil Ministério da Economia Instituto Nacional da Propriedade Industrial</p> | | <p>(21) BR 112015010947-0 A2</p> <p>(22) Data do Depósito: 13/11/2013</p> <p>(43) Data da Publicação Nacional: 05/06/2018</p> | |  | | | |
| <p>(54) Título: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA AUMENTAR O METABOLISMO ENERGÉTICO.</p> <p>(51) Int. Cl.: A61K 31/04; A61K 31/195.</p> <p>(30) Prioridade Unionista: 13/11/2012 US 61/726,006.</p> <p>(71) Depositante(es): NUSIRT SCIENCES, INC..</p> <p>(72) Inventor(es): ZEMEL, MICHAEL; BAGGET, BROOKE; BRUCKBAUER, ANTJE.</p> <p>(86) Pedido PCT: PCT US2013069957 de 13/11/2013</p> <p>(87) Publicação PCT: WO 2014/078459 de 22/05/2014</p> <p>(85) Data da Fase Nacional: 13/05/2015</p> <p>(57) Resumo: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA AUMENTAR O METABOLISMO ENERGÉTICO. São providos aqui composições e métodos úteis para a indução de um aumento da oxidação de ácido graxo ou biogênese mitocondrial, reduzindo o ganho de peso, ou aumentando a atividade de Sirt1, Sirt3, ou AMPK. Tais composições compreendem uma combinação de um inibidor de PDE 5, tal como sildenafil ou icariin, e resveratrol, e um aminoácido ramificado tal como leucina, ou seus metabólitos.</p> | | | | | | | |

(A)

| Bibliographic data | Description | Claims | Drawings | Original document | Citations | Legal events | Patent family |
|---|-------------|--|----------|---|-----------|--------------|---------------|
|  <p>Innovation, Sciences et Développement économique Canada Office de la Propriété Intellectuelle du Canada</p> | | <p>Innovation, Science and Economic Development Canada Canadian Intellectual Property Office</p> | | <p>CA 2891335 C 2021/05/04 (11)(21) 2 891 335</p> <p>(12) BREVET CANADIEN CANADIAN PATENT</p> <p>(13) C</p> | | | |
| <p>(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2013/11/13</p> <p>(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2014/05/22</p> <p>(45) Date de délivrance/Issue Date: 2021/05/04</p> <p>(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2015/05/12</p> <p>(86) N° demande PCT/PCT Application No.: US 2013/069957</p> <p>(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2014/078459</p> <p>(30) Priorité/Priority: 2012/11/13 (US61/726,006)</p> | | | | <p>(51) Cl.Int./Int.Cl. <i>A61K 31/7048</i> (2006.01), <i>A61K 31/05</i> (2006.01), <i>A61K 31/198</i> (2006.01), <i>A61K 31/22</i> (2006.01), <i>A61K 31/4985</i> (2006.01), <i>A61K 31/506</i> (2006.01), <i>A61K 31/519</i> (2006.01), <i>A61K 31/53</i> (2006.01)</p> <p>(72) Inventeurs/Inventors: ZEMEL, MICHAEL, US; BRUCKBAUER, ANTJE, US; BAGGETT, BROOKE, US</p> <p>(73) Propriétaire/Owner: NUSIRT SCIENCES, INC., US</p> <p>(74) Agent: BORDEN LADNER GERVAIS LLP</p> | | | |
| <p>(54) Titre : COMPOSITIONS ET METHODES PERMETTANT D'ACCROITRE LE METABOLISME ENERGETIQUE</p> <p>(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR INCREASING ENERGY METABOLISM</p> | | | | | | | |

(B)

(A) Pedido de patente BR112015010947-0; (B) Patente CA2891335; (11): número de publicação; (12): tipo de publicação; (13): tipo de código do documento; (21): número de depósito; (22): data do depósito; (30): detalhes da prioridade; (45): data de publicação da patente concedida; (51): classificação internacional de patentes; (54): título da invenção; (57): resumo; (71): nome(s) do(s) depositante(s); (72): nome(s) do(s) inventor(es); (73): nome(s) do(s) titular(es); (74): nome do procurador; (85): data de início da fase nacional de acordo com o PCT; (86): Data de depósito da fase

internacional; (87): número da publicação da fase internacional. Fonte: *Espacenet*[®] (European Patent Office, Alemanha).

Esse formato universal é resultado de acordos internacionais, como a Convenção da União de Paris (CUP), Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT), Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS) e Tratado da Lei de Patentes (PLT), que convergiram as legislações de patentes nos países signatários, resultando em uma estrutura padronizada para as patentes em todo o mundo. Essa estrutura inclui seções como folha de rosto, resumo, introdução, descrição do estado da arte, descrição do problema a ser resolvido, resumo da invenção, descrição detalhada da invenção, exemplos, reivindicações e, opcionalmente, desenhos, imagens e/ou listagem de sequências biológicas, quando necessárias para a comprovação da suficiência descritiva [35,36,39,42,43].

Essa uniformidade de formato também possibilita que bases de dados, como o Espacenet[®] (Escritório Europeu de Patentes, Munique) ou o Patentscope (Organização Mundial de Propriedade Intelectual, Genebra), segmentem os documentos em seções dentro de suas plataformas, o que facilita o acesso às informações pelo usuário.

Outra característica das patentes é que são indexadas por meio da Classificação Internacional de Patentes (CIP), o que facilita e aprimora a precisão das buscas de patentes [43-47]. Por exemplo, Magazzini *et al.* (2012) [29] definiu as PF como pertencentes à categoria A61K¹. Além disso, diversos outros autores utilizaram essas classificações para aprimorar suas estratégias de busca [48-51]. As patentes também são rastreáveis em termos de fluxo de informação e, assim como na literatura acadêmica, a quantidade de citações recebidas por uma patente é um indicador importante de sua atividade, qualidade e impacto no estado da técnica [46,52].

A acessibilidade é uma característica distintiva das patentes como fonte de informação, pois esses documentos são disponibilizados por escritórios nacionais ou regionais de patentes e podem ser acessados, de maneira gratuita, por diferentes bases de dados via internet [46,43]. Inclusive, a existência de uma grande quantidade de patentes publicadas é um desafio que diferentes artigos buscam reduzir, por meio

¹ A61K – Seção A: Necessidades Humanas; Classe 61: Ciência Médica ou Veterinária; Subclasse K: Preparações para Finalidades Médicas.

de discussões de como realizar buscas de patentes e os cuidados que devem ser tomados durante o processo, que envolvem: a definição do objetivo da busca e da estratégia de busca a ser adotada (definição de palavras-chaves, classes da CIP, período, nomes, entre outros termos que podem ser usados para selecionar resultados) [39,43,53-55].

A automatização vem sendo reconhecida como uma abordagem útil para acelerar o processo de levantamento de patentes e melhorar a eficiência da triagem de documentos [39,45,56,57]. O avanço da automatização também tem sido possível graças à ampla categorização das patentes, que permite a geração de resultados com base em classificações e co-classificações [44]. No entanto, os estudos identificados neste estudo não apresentaram nenhuma tecnologia de automatização específica para geração de resultados para área farmacotécnica, que poderia incluir informações sobre as propriedades físico-químicas de insumos farmacêuticos, propriedades biofarmacêuticas de fármacos, formulações e seus processos de preparação, além do perfil do paciente que irá utilizar a forma farmacêutica, que são essenciais para o desenvolvimento de medicamentos [58-60].

Ainda sobre a acessibilidade, outra característica importante das patentes é que seu conteúdo é publicado no idioma vernáculo do país em que o pedido de patente foi depositado. Isso significa que algumas invenções são publicadas em diferentes idiomas ao redor do mundo, o que reduz a barreira linguística e facilita o acesso à informação [47]. Por exemplo, em suas discussões sobre as formulações farmacêuticas contendo *Passiflora incarnata* L., Fonseca *et al.* (2020) [61] consideraram apenas as patentes depositadas no Brasil e, conseqüentemente, todos os documentos encontrados foram publicados em português do Brasil.

Entre os resultados identificados, Fabry *et al.* (2006) [46] relataram que alguns pesquisadores demonstraram resistência em considerar as patentes como fonte de informação, preferindo consultar a literatura acadêmica, a qual consideram mais familiar e confiável. Esse foi o único estudo que trouxe esse ponto e, mesmo assim, destacou-se por apresentar argumentos para defender o uso das patentes como fonte de informação tecnológica. Por exemplo, os autores destacaram que, embora se espera que algumas patentes possam conter informações técnicas insuficientes, esses são casos individuais que não afetam a riqueza das informações disponíveis nas patentes como um todo [46]. É importante ressaltar que as observações de Braga

et al. (2018) [35] destacam a obrigatoriedade legal dos inventores de revelar suas invenções para que seus pedidos de patentes sejam concedidos.

Por fim, outra característica das patentes é a sua capacidade de fornecer informações atualizadas que podem apoiar decisões estratégicas no desenvolvimento de medicamentos, uma vez que os pedidos de patentes são normalmente publicados em um prazo de 18 meses [36,56]. O estudo de Fabry *et al.* (2006) [46] também discutiu a questão do tempo de publicação, destacando que esse período pode desencorajar o uso das patentes. No entanto, os autores defenderam que as informações são atualizadas pelo fato de que as empresas e inventores geralmente depositam seus pedidos de patentes quando suas tecnologias ainda estão em evolução no processo de maturação tecnológica, resultando, muitas vezes, em uma publicação mais rápida do que seria caso fosse aguardada a maturidade completa da tecnologia [30,46].

O fato de as publicações ocorrerem independentemente de o documento gerar ou não um produto de impacto no mercado e, conseqüentemente, no estado da técnica, faz com que as patentes não tenham um viés de "positividade" ou "confidencialidade", visto que tudo o que um inventor considera uma inovação de importância comercial e que vale a pena ter como propriedade será publicado [62]. Em termos de P&D, tomada de decisões e negócios, é valioso realizar uma análise crítica tanto das tecnologias que se tornaram sucesso comercial quanto daquelas que nunca chegaram às prateleiras, pois além dos pontos já expostos, também permitem a compreensão real da novidade de um projeto em desenvolvimento e o quão próximo está mesmo do estado da técnica, obter informações sobre as atividades inovadora de correntes, analisar e revisar tendências de produtos [7,29,30,62].

1.3.2. Casos de uso das Patentes Farmacêuticas como fonte de informação

O Quadro 1.1 compila 48 artigos que utilizam as PF como fonte de informação sobre aspectos associados a FFSO para diferentes fins, incluindo revisão do estado da técnica, discussão de tecnologias e apresentações de tendências tecnológicas. Além disso, foi observado que embora a maioria dos artigos incluídos combinaram as informações técnicas da literatura acadêmica com patentes, alguns não combinaram essas literaturas, tendo como proposta fazer o uso exclusivo das PF [48,51,63-73].

Quadro 1.1 – Compilado de estudos que utilizam as patentes farmacêuticas como fonte de informação úteis ao desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais

| Referências | Informações contidas nas patentes farmacêuticas |
|-------------------------------------|---|
| Alhusban <i>et al.</i> (2010) [33] | Estratégias e excipientes para a produção de comprimido orodispersíveis para diferentes fármacos. |
| Ali <i>et al.</i> (2016) [74] | Tecnologias, excipientes e processos patenteados no mercado de comprimidos de desintegração rápida. |
| Almarsson <i>et al.</i> (2012) [75] | Cocrists contendo fármacos e suas aplicações na produção de comprimidos e cápsulas. |
| Anal (2007) [76] | FFSO de liberação pulsátil de compostos bioativos. |
| Alves, <i>et al.</i> (2019) [77] | Tendências tecnológicas para tratamento de candidíase. |
| Araújo <i>et al.</i> (2018) [78] | O uso da goma do cajueiro (<i>Anacardium occidentale L.</i>) como excipiente para a produção de FFSO. |
| Aynew <i>et al.</i> (2009) [63] | Estratégias e excipientes para mascarar sabores de fármacos em diferentes FFSO. |
| Barosso <i>et al.</i> (2019) [48] | FFSO contendo fumarato de quetiapina e seus processos de produção. |
| Bawa (2008) [79] | Nanocristais para aumento da biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis. |
| Beck <i>et al.</i> , (2012) [64] | Polímeros, excipientes e processos para preparação de nanopartículas poliméricas secadas por atomização contendo diferentes fármacos, que podem ser usados para preparação de FFSO. |
| Beg <i>et al.</i> , (2010) [65] | Formulações para melhorar a biodisponibilidade da Coenzima Q10. |
| Berton <i>et al.</i> (2011) [80] | Tecnologias sobre nano e micropartículas lipídicas em pó, seus processos de produção e aplicações no desenvolvimento de FFSO. |
| Bikiaris <i>et al.</i> (2007) [81] | Tecnologias para produção de FFSO de liberação prolongada de fármacos. |
| Dhama <i>et al.</i> (2017) [82] | Composições e processos para produção de comprimidos compreendendo <i>Tinospora cordifolia</i> . |
| Fonseca <i>et al.</i> (2020) [61] | Formas farmacêuticas contendo passiflora no Brasil, incluindo comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, entre outros. |
| Freitas <i>et al.</i> (2017) [83] | FFSO contendo <i>Red Propolis</i> e suas aplicações terapêuticas como fitoterápico. |
| Garg <i>et al.</i> (2013) [66] | Uso de diferentes excipientes coprocessados em comprimidos. |

(Continua)

(Continuação)

| | |
|--|---|
| Gera <i>et al.</i> (2010) [84] | Equipamentos, insumos e processos de revestimentos de partículas sólidas para preparação de diferentes FFSO. |
| Goel <i>et al.</i> (2008) [85] | Excipientes a serem usados em comprimidos orodispersíveis e seus tempos de desintegração associados e processos de preparação dos mesmos. |
| Gupta <i>et al.</i> (2013) [86] | Tecnologias aplicadas para aprimorar a administração oral de peptídeos e proteínas. |
| Hiremath <i>et al.</i> (2011) [67] | FFSO contendo associações de fármacos e suas estratégias de produção. |
| Iqbal <i>et al.</i> (2011) [87] | Tecnologias de dispersão sólida e seu uso em FFSO como uma abordagem para melhorar a solubilidade e biodisponibilidade de fármacos de baixa solubilidade em água e alta permeabilidade. |
| Kalantzi <i>et al.</i> (2009) [88] | FFSO de liberação pulsátil de fármacos. |
| Kalepu e Nekkanti (2015) [89] | Abordagens para melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis. |
| Karavasili <i>et al.</i> (2021) [90] | Aspectos de excipientes e ativos a serem usados na produção de comprimidos orodispersíveis, minicomprimidos e gomas para formulação pediátrica, e os principais problemas a serem resolvidos dessas FFSO. |
| Kaushik e Dureja, (2014) [68] | Excipientes e estratégias que auxiliam no mascaramento de sabor de FFSO. |
| Kaushik <i>et al.</i> (2020) [91] | Excipientes e estratégias para produção de dispersões sólidas, bem como FFSO que podem compreendê-las. |
| Kumar <i>et al.</i> (2011) [91] | Excipientes, processos de produção e produtos patenteados de comprimidos orodispersíveis. |
| Kumar <i>et al.</i> (2018) [92] | Formas farmacêuticas patenteadas que utilizam a tecnologia de co-cristais. |
| Lourenço <i>et al.</i> (2010) [93] | Tecnologias patenteadas, com destaque às apresentações disponíveis e estratégias para contornar a falta de estabilidade do omeprazol. |
| Major e McConville (2015) [94] | Formas farmacêuticas extrudadas e moldadas por injeção por fusão que compreendem FFSO. |
| Mancilla-de-la-Cruz <i>et al.</i> (2020) [49] | Crescimento de tecnologias de manufatura aditiva no desenvolvimento de FFSO. |
| Mengatto <i>et al.</i> (2012) [95] | A utilização da goma xantana na modificação do perfil de liberação de FFSO. |

(Continua)

(Continuação)

| | |
|---|---|
| Musthaba <i>et al.</i> (2010) [70] | Plantas medicinais, seus usos e FFSO contendo as mesmas. |
| Newton e Lakshmanan (2014) [96] | O uso da pectina e quitosana como excipientes para o tratamento de doenças no colo. |
| Patel <i>et al.</i> (2013) [71] | Composições e processos para produção de sistemas de liberação por bomba osmótica de porosidade. |
| Patil <i>et al.</i> (2016) [97] | Excipientes e equipamentos utilizados no processo de extrusão a quente. |
| Politis e Rekka (2011) [72] | Excipientes e processos envolvidos na produção de pellets e diferentes FFSO compreendendo pellets e possibilidades de perfis de liberação. |
| Repka <i>et al.</i> (2018) [98] | Polímeros a serem usados em processo de extrusão a quente na preparação de FFSO de fármacos pouco solúveis. |
| Rodrigues, <i>et al.</i> (2013) [99] | Produtos que contenham argilominerais para modificação do perfil de liberação de fármacos. |
| Sahoo <i>et al.</i> (2021) [100] | Pastilhas contendo diferentes ativos, seus excipientes e processos de produção. |
| Santos <i>et al.</i> (2018) [50] | Formas farmacêuticas contendo o β -cariofileno como ativo. |
| Sharma <i>et al.</i> (2020) [101] | Tendências do uso da tecnologia de cubossomas que pode auxiliar no contorno de problemas de baixa solubilidade e/ou permeabilidade de fármacos. |
| Shinde <i>et al.</i> (2019) [73] | Composições farmacêuticas sólidas contendo produtos marinhos e seus usos. |
| Silva <i>et al.</i> (2019) [51] | Composições contendo terpenos e derivados, e perspectiva no tratamento para doenças cardiovasculares. |
| Singh (2007) [102] | Excipientes para a liberação de fármacos na região do cólon. |
| Thakker <i>et al.</i> (2020) [103] | Excipientes e estratégias para o mascaramento de sabores de diferentes FFSO. |
| Wong (2011) [104] | Nanoestruturas de rápida liberação de fármacos aplicáveis à produção de FFSO. |

FFSO: Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís.

Esses artigos permitiram a compreensão de que as PF podem ser fonte para a obtenção de informações chaves para o desenvolvimento de diferentes FFSO, como comprimidos, cápsulas, pastilhas etc. Além disso, demonstraram-se capazes de revelar, à comunidade acadêmica, características físico-químicas e biofarmacêuticas de fármacos, informações sobre o perfil do paciente e sobre formulações e processos de

preparação de FFSO, que são informações importantes para o desenvolvimento de formas farmacêuticas satisfatórias [58-60]. A Figura 1.7 exemplifica as informações obtidas nesses artigos.

Figura 1.7 – Exemplo de informações técnicas que podem ser encontradas em Patentes Farmacêuticas.

| Características físico-químicas e de fármacos e excipientes | Formulações e processos de fabricação | Características biofarmacêuticas de fármacos e informações sobre o paciente |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Solubilidade em água; • Cristais, cocrystalis e estruturas amorfas; • Tamanho de partícula; • Compressibilidade, compactabilidade, fluxo de pós; • Propriedades organolépticas de fármacos (ex. sabor). | <ul style="list-style-type: none"> • Formas Farmacêuticas (suas formulações e processo de preparação); • Excipientes, suas funções e impactos na forma farmacêutica; • Atributos de qualidade; • Estratégias na produção de comprimidos. | <ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilidade oral; • Classificação biofarmacêutica; • Parâmetros farmacocinéticos; • Estado do pacientes (doenças preexistente, idade, etc.); • Esquema posológicos (dosagens, novos usos de fármacos, etc.) |

Fonte: Elaboração própria do autor.

Para exemplificar, é possível mencionar um documento de patente citado por Kaushik, Budhwar e Kaushik (2020) [69] para realizar um panorama das tecnologias recentes sobre dispersões sólidas. O US20150011525 (2015) [105] divulga a produção de uma dispersão sólida de loratadina, por extrusão a quente (*Hot-Melt Extrusion*), que consiste na obtenção de uma mistura de loratadina, copovidona e crospovidona na razão de 1:1:2 (peso/peso/peso), que é colocada em um extrusora à temperatura de 130°C. O extrusado resultante é resfriado em temperatura ambiente e triturado. Com isso, uma dispersão sólida amorfa foi obtida e confirmada por análise de difração de raios-x de pós. Esse material pode então ser formulado na produção de FFSO, como comprimidos, cápsulas, pellets e pós. Adicionalmente, o documento esclarece as vantagens da técnica para fármacos pouco solúveis, por exemplo, a loratadina, lovastatina, ezetimiba e piroxicam. Esse pedido de patente americano ainda revelou características físico-químicas de fármacos, da dispersão sólida testada e a descrição sobre os efeitos técnicos associados à inibição da cristalização de fármacos [105]. Quando esse e outros documentos foram compilados juntos em uma tabela, os autores selecionaram um estado da técnica capaz de descrever combinações de polímeros carreadores com fármacos pouco solúveis para a

preparação de dispersões sólidas, bem como as quantidades dos ingredientes usados e os processos de preparação [69].

Karavasili, Gkaragkounis e Fatouros (2021) [90] apresenta um panorama de patentes sobre formas farmacêuticas orais agradáveis para pacientes pediátricos reforçando a importância de adequar essas formulações para esse público. Como resultado, foram revelados diversos sistemas de entrega de fármacos como soluções técnicas, bem como seus processos de fabricação. Além disso, as informações de várias PF foram compiladas para expor as formulações mais adequadas para determinado fármaco e se houve estudos *in vitro* (por exemplo, estudos de dissolução e propriedades físicas) e/ou estudos *in vivo* (por exemplo, farmacocinéticas e testes de palatabilidade) associados a esses fármacos. Por exemplo, para o maleato de enalapril, a US20170202804 (2017) [106] descreve minicomprimidos, dos quais foram feitos estudos de propriedades físico-químicas; para o valaciclovir, a WO2016008560 (2016) [107] descreve um pó para suspensão, do qual foi analisado quanto quanto impureza e perfil de dissolução, e houve testes *in vivo* para avaliação do sabor; para uma associação dos compostos acetaminofeno, ibuprofeno, cloridrato de tramadol e cafeína, a US20040247677 (2004) [108] propõe um comprimido orodispersível multicamada, do qual foi analisado suas propriedades físico-químicas e seu tempo de desintegração na cavidade oral; e, de maneira não exaustiva, para o levetiracetam, a US20140271862 (2014) [109] descreve um comprimido orodispersível impresso em 3D, o qual foi estudado quanto suas propriedades mecânicas e de dissolução, e o perfil farmacocinético do fármaco foi avaliado em 32 adultos [90].

Em relação aos comprimidos orodispersíveis, as patentes foram utilizadas para apresentar suas vantagens técnicas em relação a terem um manuseio tão prático quanto os comprimidos convencionais e serem tão fáceis de administrar quanto os líquidos [33,74]. Essas preocupações com o usuário que fará uso da FFSO são importantes para que a mesma se diferencie no mercado, principalmente em relação aos usuários mais exigentes que buscam por conveniências no geral ou para aqueles que necessitam de certas funcionalidades técnicas, por exemplo, os comprimidos orodispersíveis reduzem o risco de pacientes com problemas de deglutição de se engasgarem, por se desintegrarem na boca.

Atualmente existe uma tendência regulatória global para que os produtores de medicamentos foquem cada vez mais no desenvolvimento racional para garantir a qualidade de seus produtos. Esse esforço garante a saúde pública e facilita o processo

de registro e pós-registro de medicamentos pelas agências regulatórias. A abordagem racional combina o que é de conhecimento do estado da técnica, dados laboratoriais com uma compreensão de delineamento de experimentos. Assim, o desenvolvimento racional de medicamentos deve envolver a coleta prévia de informações sobre características físico-química, formulação, processo de fabricação e características biofarmacêuticas associados a um determinado fármaco, uma vez que conhecer esses tópicos têm impacto no desenho de uma forma farmacêutica satisfatória [110-112]. Essa abordagem envolve o conceito de *Quality by Design* (QbD), que exige a determinação do Perfil de Qualidade Alvo do Produto (PQAP) e a compreensão dos Atributos Críticos de Qualidade (ACQ) e Parâmetros Críticos do Processo (PCP) associados com o produto farmacêutico que deseja desenvolver [112].

Os estudos encontrados neste capítulo utilizaram as informações das patentes para discutir atributos obrigatórios (farmacopeicos) ou desejáveis (necessários para atender a demanda do mercado), o que incluiu a friabilidade, dureza, desintegração oral, dissolução, palatabilidade etc. [33,74,85,91]. Por exemplo, Alhusban *et al.* (2010) [33] demonstrou que as PF podem ser úteis para a definição do PQAP e compreensão do ACQ e PCP, por meio da análise de 81 PF que descrevia tecnologias aplicáveis a comprimidos orodispersíveis, das quais extraiu as particularidades do processo de preparação, excipientes, fármacos sobre comprimidos produzidos por compressão direta (17 documentos), compressão de granulação (31 documentos), compressão de multiparticulados (16 documentos) e moldagem (7 documentos). Por exemplo, apesar de não ser uma exigência farmacopeica, as PF permitiram a compreensão e identificação da palatabilidade como uma parte do PQAP, que deve se ter controle para que a forma farmacêutica seja aceita pelo usuário.

Os artigos incluídos nesta revisão também mostram que as PF apresentam tendências tecnológicas quanto aos processos e excipientes que podem ser utilizados para mascarar o sabor de FFSO, o que inclui o uso de revestimentos, aromatizantes, granulação, microencapsulação, uso de supressores e potenciadores, entre outros [63,68,103]. Essas são informações que auxiliam no desenvolvimento racional de um comprimido orodispersível. Por exemplo, entre outras patentes, Ayenew *et al.* (2009) [63], através da JP2000095710 (2000) [113], demonstraram que para mascarar nicotinamida, ascorbato de cálcio, fumarato férrico ou cafeína, recomenda-se usar 0,5-20% (p/p) de cacau e 0,001 a 0,01% p/p de um adoçante como extrato de estévia ou aspartame [63].

Com isso também foi possível visualizar que as PF são úteis para extrair informações qualitativas e quantitativas sobre os ingredientes compreendidos em uma composição farmacêutica, de maneira direta ou indireta. Por exemplo, em uma discussão sobre pastilhas compreendo drogas vegetais, Sahoo, Umashankar e Varier (2021) [100] discutiu com base em patentes os ingredientes bases para a produção de pastilhas com e livre de açúcar, que compreendem: 58-60% (p/p) de sucralose, 38-40% (p/p) de glicose, 1-3% (p/p) do ativo, 0,5% (p/p) de ácido de frutas e q.s.p de aromatizantes e corantes para a produção da pastilha com açúcar; e 97-100% (p/p) de isomalto, 1-3% (p/p) do ativo; 0,5% (p/p) de ácido de frutas e q.s.p de adoçante, aromatizantes e corantes para a produção da pastilha livre de açúcar. Em outro caso, Fonseca *et al.* (2020) [61], embora não tenha revelado diretamente a formulação exata de uma FFSO contendo extrato de passiflora para tratamento da ansiedade, faz referência a patentes que, quando acessadas, cumprem esse papel. Esse tipo de informação auxilia no desenvolvimento racional de FFSO pelo fato de poderem ser usadas para geração de insights ou pontos de partida para o desenvolvimento farmacotécnico.

Adicionalmente, os artigos incluídos também utilizaram as PF para revelar soluções estratégicas para contornar problemas associados a um ingrediente ativo, como a baixa solubilidade e biodisponibilidade, que tem impacto direto no desenvolvimento de FFSO [58-60]. Por exemplo, Beg, Javed e Kohli (2010) [65] buscaram nas patentes as soluções existentes para melhorar a biodisponibilidade da coenzima Q10, encontraram e discutiram diferentes soluções, que incluem: redução do tamanho de partícula em até 1000 microns, que aumentou a solubilidade e biodisponibilidade em 22%; preparação de dispersão sólida que melhorou esses parâmetros em até 5 vezes; complexação do composto em ciclodextrinas, que aprimorou os parâmetros farmacocinéticos de concentração máxima (C_{max}) e área sob a curva (ASC), entre outros. No total, Beg, Javed e Kohli (2010) [65] encontraram 49 PF contendo as soluções que eram objeto da pesquisa. Em outro caso, estratégias de extrusão a quente foram buscadas nas PF para contornar o problema da solubilidade de fármacos pouco solúveis [97,98].

Por fim, diferentes tipos de modulação do perfil de liberação de fármacos em FFSO também foram discutidas com base nas PF. Anal (2007) [76] e Kalantzi *et al.* (2009) [88] discutiram patentes que revelavam formas farmacêuticas de liberação pulsátil de fármacos. Patel, *et al.* (2012) [71] discutiram as patentes que descreviam

sobre bomba osmótica de porosidade para controlar a liberação de fármacos. Mengatto, *et al.* (2012) [95] discutiram filmes de quitosana como um agente para controlar a liberação de fármacos. Rodrigues, *et al.* (2012) [99] discutiram patentes que descrevem sistemas contendo argila e argilominerais para o controle de liberação de fármacos.

1.3.3 Liberdade para explorar as informações técnicas de patentes farmacêuticas em países emergentes

Os estudos incluídos neste capítulo confirmaram a realidade observada na Figura 1.1 de que no Brasil existe um patenteamento de invenções na área farmacêutica, em comparação a países desenvolvidos. Por exemplo, Cazumba *et al.* (2020) [114] analisaram 47 famílias de patentes associadas a nanopartículas contendo compostos bioativos e identificaram um maior número de depósitos de pedidos de patentes no USPTO e no EPO, e uma quantidade menor em países emergentes, sendo que no Brasil foi encontrado apenas 1 depósito. Barroso *et al.* (2019) [48] analisaram 16 famílias de patentes de agentes terapêuticos para o tratamento de Parkinson, destacando os Estados Unidos como o país que recebeu mais depósitos de patentes, enquanto o Brasil não teve nenhum depósito. Outros estudos também corroboram esse mesmo cenário [33,50,77].

Apenas o estudo de Araújo *et al.* (2018) [78] foi identificado contrariando as observações acima. No caso, os autores realizaram um estudo prospectivo da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale*), que é um recurso da biodiversidade brasileira, como um excipiente farmacêutico, e constataram uma maior incidência de depósitos de pedidos brasileiros do que de pedidos de outros países. Todavia, esse resultado não é suficiente para invalidar as observações anteriores, uma vez que a goma do caju é um produto da biodiversidade brasileira, o que gera uma maior dificuldade para que os inventores não nativos do Brasil acessem esse material, devido às questões relacionadas ao Acesso ao Patrimônio Genético (PG) e ao Conhecimento Tradicional Associado (CTA).

Uma justificativa para o maior patenteamento de invenções em países desenvolvidos foi atribuída ao fato de que esses países terem um ambiente mais favorável à inovação, por possuírem maiores investimentos na área de P&D e uma cultura da propriedade intelectual mais difundida nas instituições de pesquisa tecnológica [77]. Inclusive nas áreas das ciências médicas e farmacêuticas, foi

observada uma maior frequência de inovações no geral em países como os Estados Unidos e a União Europeia do que em relação a países emergentes [62].

As evidências encontradas nos estudos incluídos neste capítulo, juntamente com os dados da OMPI, são indícios de que no Brasil há mais liberdade para usar as patentes como ferramenta de aprendizado e acesso a tecnologias, sem a necessidade de pagamento de royalties, em comparação com países desenvolvidos [38,115]. Ter menos barreiras para utilizar as PF como fonte de informação tecnológica para a análise de formulações, PQAP, ACP e PCP e *insights* gerais sobre FFSO, pode significar vantagens no desenvolvimento de medicamentos.

Por outro lado, as PF são normalmente de propriedade de empresas farmacêuticas, que tendem a estender os direitos de exclusividade de suas invenções com base no valor comercial de cada uma delas. Esse valor é determinado por diferentes fatores, como grandeza do escopo de proteção da patente e a demanda do medicamento protegido em um país específico. Como resultado, em regiões onde não há interesse ou viabilidade de comercialização de uma invenção, não são destinados recursos para o depósito e a manutenção de patentes, que podem ser custosos [115,116]. Nesse sentido, não se pode descartar que as PF com um amplo escopo de proteção, como aquelas que reivindicam fármacos e candidatos a fármacos, tendem a ser depositadas em um maior número de países, do que comparado com patentes de formulações ou processos de preparação de formulações, que são mais suscetíveis a contornos.

Assim, para alcançar uma conclusão sobre a existência de uma uniformidade nos depósitos de PF de alto valor comercial e entender quais são os impedimentos causados por essas barreiras no desenvolvimento de medicamentos em países emergentes, tornam-se necessários mais estudos, especialmente comparando o patenteamento de PF em países emergentes e desenvolvidos. Sendo ainda relevante um foco na perspectiva de um fármaco específico, para se compreender como as barreiras patentárias afetam o desenvolvimento farmacotécnico em diferentes países.

1.4 Conclusão

Este capítulo conclui que as PF são uma importante fonte de informação tecnológica, especialmente por serem documentos abundantes no segmento farmacêutico e poderem ser acessadas de maneira gratuita. As PF disseminam conteúdos sobre inovações exclusivas de produtos e processos associados a

medicamentos, incluindo o fármaco, rotas de síntese, estado cristalino, processos de purificação, formas de dosagem, processo de preparação da forma de dosagem e uso terapêutico. Adicionalmente, as informações das PF podem não ser reveladas em nenhum outro lugar e, conseqüentemente, seu conteúdo técnico não pode ser desprezado, pelo contrário, deve ser combinado com outras fontes de informação para se ter uma melhor compreensão do estado da técnica associado a alguma tecnologia em específico. Ainda mais porque, como ferramentas de negócio, as PF trazem informações com uma perspectiva particular, associada a um foco de atender as necessidades do mercado.

Este capítulo identificou estudos que permitem a conclusão de que as PF são úteis no desenvolvimento racional de FFSO no estágio de busca e análise do estado da técnica, pois permitiram discussões aprofundadas sobre características físico-química e biofarmacêutica de fármacos, formulações, soluções para desafios recorrentes de fármacos, como falta de solubilidade, permeabilidade, palatabilidade e estabilidade, e processos para a produção de FFSO. Além do mais, as PF se demonstraram úteis na identificação de PQAP, ACQ e PCP associados à produção de FFSO.

Por fim, os artigos incluídos neste capítulo concordaram com as estatísticas da OMPI (Figura 1.1), permitindo concluir que no Brasil existe um menor depósito de patentes da área farmacêutica do que comparado a países desenvolvidos, como os Estados Unidos e países membros da União Europeia. Assim, foi compreendido que pesquisadores, inventores e empreendedores do ramo localizados no Brasil possuem vantagens em relação ao uso das PF como fonte de informação, por estarem associados a menores riscos de violação de direitos de patentes do que os de países desenvolvidos, quando o desejo é considerar as PF para o desenvolvimento de formulações que alcancem o mercado.

1.5 Referências²

[1] ALVARES, L. M. A. Rezende. Informação tecnológica: discussão acerca da atualização do conceito. **Revista de Biblioteconomia de Brasília**, v. 22, n. 1, 1998. Disponível em: <http://hdl.handle.net/20.500.11959/brapci/77782>. Acesso em: 15 jun. 2023.

² De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

[2] WANG, Yingxu; RUHE, Guenther. The Cognitive Process of Decision Making. **International Journal of Cognitive Informatics and Natural Intelligence**, [S.L.], v. 1, n. 2, p. 73-85, 1 abr. 2007. IGI Global. <http://dx.doi.org/10.4018/jcini.2007040105>.

[3] KOZIOŁ-NADOLNA, Katarzyna; BEYER, Karolina. Determinants of the decision-making process in organizations. **Procedia Computer Science**, [S.L.], v. 192, p. 2375-2384, 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.procs.2021.09.006>.

[4] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. **Understanding Industrial Property**. 2. ed. Geneva: WIPO Publication, 2016. ISBN: 978-92-805-2588-5.

[5] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. **What is intellectual property?** 2. ed. Geneva: WIPO Publication, 2020. ISBN: 978-92-805-3176-3

[6] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL E ESCRITÓRIO DE PATENTES DA CHINA. **Intellectual Property Basics: A Q&A for Students**. Geneva: WIPO Publication, 2019. ISBN 978-92-805-3035-3

[7] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. **Finding Technology using patents - An introduction**. Geneva: WIPO Publication, 2015. ISBN: 978-92-805-2648-6

[8] BALTAZAR, Luiz Fernando; VILHA, Anapátricia Morales; FERREIRA, Fábio Danilo; CHINELLATO, Anne Cristine; VIDOTTI, Suel Eric; RODRIGUES, Ricardo Carvalho. Patentes Como Fonte de Informação Tecnológica para Subsídio à Pesquisa: Uma Análise Amostral da Universidade Federal do ABC. **Cadernos de Prospecção**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 681, 29 dez. 2017. Universidade Federal da Bahia. <http://dx.doi.org/10.9771/cp.v10i4.23208>.

[9] PONTES, Carlos Eduardo Collazo. Patentes de medicamentos e a indústria farmacêutica nacional: estudo dos depósitos feitos no Brasil. **Revista Produção e Desenvolvimento**, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 38-51, 1 ago. 2017. Revista Produção e Desenvolvimento. <http://dx.doi.org/10.32358/rpd.2017.v3.213>.

[10] SILVA, Raulivan Rodrigo da; DIAS, Thiago Magela Rodrigues. Analisando a produção técnica brasileira: uma abordagem considerando registros de patentes. **Revista Ibero-Americana de Ciência da Informação**, Brasília, v. 6, n. 1, p. 245-262, 2022.

[11] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. **Identifying Inventions in the Public Domain**. Geneva: WIPO Publication, 2020. ISBN: 978-92-805-3039-1

[12] BARBOSA, D., B. **Tratado da Propriedade Intelectual: Patentes**. Tomo II. 2. Ed. Rio de Janeiro: Lumen Juris, 2017. ISBN: 978-85-519-0088-8.

[13] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. **World Intellectual Property Indicators 2011**. Geneva. WIPO Publications, 2011. ISBN: 978-92-805-2152-8

[14] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. **World Intellectual Property Indicators 2012**. Geneva. WIPO Publications, 2012. ISBN: 978-92-805-2305-8

[15] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. **World Intellectual Property Indicators 2013**. Geneva. WIPO Publications, 2013. ISBN: 978-92-805-2421-5

[16] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. **World Intellectual Property Indicators 2014**. Geneva. WIPO Publications, 2014. ISBN: 978-92-805-2558-8

[17] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. **World Intellectual Property Indicators 2015**. Geneva. WIPO Publications, 2015. ISBN: 978-92-805-2695-0

[18] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. **World Intellectual Property Indicators 2016**. Geneva. WIPO Publications, 2016. ISBN: 978-92-805-2805-3

[19] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. **World Intellectual Property Indicators 2017**. Geneva. WIPO Publications, 2017. ISBN: 978-92-805-2903-6

[20] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. **World Intellectual Property Indicators 2018**. Geneva. WIPO Publications, 2018. ISBN: 978-92-805-2984-5

[21] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. **World Intellectual Property Indicators 2019**. Geneva. WIPO Publications, 2019. ISBN: 978-92-805-3094-0

[22] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. **World Intellectual Property Indicators 2020**. Geneva. WIPO Publications, 2020. ISBN: 978-92-805-3201-2

[23] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. **World Intellectual Property Indicators 2021**. Geneva. WIPO Publications, 2021. ISBN: 978-92-805-3329-3

[24] HUGHES, David L.. Applications of Flow Chemistry in the Pharmaceutical Industry—Highlights of the Recent Patent Literature. **Organic Process Research & Development**, [S.L.], v. 24, n. 10, p. 1850-1860, 4 maio 2020. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00156>.

[25] MACHADO, Tatiane de Oliveira Xavier; PORTUGAL, Isabella Batista Martins; PADILHA, Carla Valéria da Silva; PADILHA, Francine Ferreira; LIMA, Marcos dos Santos. New trends in the use of enzymes for the recovery of polyphenols in grape byproducts. **Journal Of Food Biochemistry**, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 1-13, 30 mar. 2021. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1111/jfbc.13712>.

[26] SHESHALA, Ravi; KOK, Yong; NG, Jun; THAKUR, Raghu; DUA, Kamal. In Situ Gelling Ophthalmic Drug Delivery System: an overview and its applications. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 242-253, 14 set. 2015. Bentham Science Publishers Ltd. <http://dx.doi.org/10.2174/1872211309666150724101227>.

[27] ALLARAKHIA, Minna; WALSH, Steven. Managing knowledge assets under conditions of radical change: the case of the pharmaceutical industry. **Technovation**, [S.L.], v. 31, n. 2-3, p. 105-117, fev. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.technovation.2010.11.001>.

[28] GURGULA, Olga. Monopoly v. Openness: two sides of ip coin in the pharmaceutical industry. **The Journal Of World Intellectual Property**, [S.L.], v. 20, n. 5-6, p. 206-220, 28 set. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jwip.12081>.

[29] MAGAZZINI, Laura; PAMMOLLI, Fabio; RICCABONI, Massimo; ROSSI, Maria Alessandra. Patent disclosure and R&D competition in pharmaceuticals. **Economics Of Innovation And New Technology**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 467-486, jul. 2009. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10438590802547183>.

[30] MAGAZZINI, Laura; PAMMOLLI, Fabio; RICCABONI, Massimo. Learning from Failures or Failing to Learn? Lessons from Pharmaceutical R&D. **European Management Review**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 45-58, mar. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1740-4762.2012.01027.x>.

[31] STERNITZKE, Christian. Knowledge sources, patent protection, and commercialization of pharmaceutical innovations. **Research Policy**, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 810-821, jul. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.respol.2010.03.001>.

[32] JIANG, Qiaolei; LUAN, Chunjuan. Diffusion, convergence and influence of pharmaceutical innovations: a comparative study of chinese and u.s. patents. **Globalization And Health**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-9, 30 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12992-018-0408-z>.

[33] ALHUSBAN, Farhan A.; EL-SHAER, Amr M.; JONES, Rhys J.; MOHAMMED, Afzal R.. Recent Patents and Trends in Orally Disintegrating Tablets. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 178-197, 1 nov. 2010. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221110793237574>.

[34] STERNITZKE, Christian. An exploratory analysis of patent fencing in pharmaceuticals: the case of pde5 inhibitors. **Research Policy**, [S.L.], v. 42, n. 2, p. 542-551, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.respol.2012.11.003>.

[35] BRAGA, Edimilson Junqueira; SOUZA, Allan Ribeiro de; SOARES, Pedro Leal de Lima; RODRIGUES, Ricardo Carvalho. The role of specification in patent applications: a comparative study on sufficiency of disclosure. **World Patent Information**, [S.L.], v. 53, p. 58-65, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wpi.2018.05.008>.

[36] RAJ, Gerard Marshall; PRIYADARSHINI, Rekha; MATHAIYAN, Jayanthi. Drug patents and intellectual property rights. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 71, n. 4, p. 403-409, 3 fev. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-015-1811-5>.

[37] SJÖGREN, Rickard; STRIDH, Kjell; SKOTARE, Tomas; TRYGG, Johan. Multivariate patent analysis—Using chemometrics to analyze collections of chemical and pharmaceutical patents. **Journal Of Chemometrics**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 1-11, 10 maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cem.3041>.

[38] EDLIN, Chris. The importance of patent sharing in neglected disease drug discovery. **Future Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 3, n. 11, p. 1331-1334, set. 2011. Future Science Ltd. <http://dx.doi.org/10.4155/fmc.11.101>.

[38] GOKHALE, Pratibha; KANNAN, Sudha. Retrieving Patents: an overview for pharmaceutical industry. **Desidoc Journal Of Library & Information Technology**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 220-227, 1 maio 2012. Defence Scientific Information and Documentation Centre. <http://dx.doi.org/10.14429/djlit.32.3.2378>.

[39] GOKHALE, Pratibha; KANNAN, Sudha. Retrieving Patents: an overview for pharmaceutical industry. **Desidoc Journal Of Library & Information Technology**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 220-227, 1 maio 2012. Defence Scientific Information and Documentation Centre. <http://dx.doi.org/10.14429/djlit.32.3.2378>.

[40] DONALD, Kate E.; KABIR, K. M. Mohibul; DONALD, William A.. Tips for reading patents: a concise introduction for scientists. **Expert Opinion On Therapeutic Patents**, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 277-280, 13 fev. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13543776.2018.1438409>.

[41] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. **Handbook on Industrial Property Information and Documentation: Recommendation Concerning Bibliographic Data on and Relating to Patents and SPCS**. 2013. Disponível em: <https://www.wipo.int/export/sites/www/standards/en/pdf/03-09-01.pdf>. Acessado em: 20/05/2021;

[42] LABRUNIE, J. **Direito de Patentes: Condições Legais de Obtenção e Nulidades**. São Paulo, Editora Manoele, 2006. ISBN: 85-204-2404-X.

[43] RUSSO, Davide; MONTECCHI, Tiziano; CARRARA, Paolo. A new patent-based approach for technology mapping in the pharmaceutical domain. **Pharmaceutical Patent Analyst**, [S.L.], v. 2, n. 5, p. 611-627, set. 2013. Future Science Ltd. <http://dx.doi.org/10.4155/ppa.13.50>.

[44] WEENEN, Tamar C.; RAMEZANPOUR, Bahar; PRONKER, Esther S.; COMMANDEUR, Harry; CLAASSEN, Eric. Food-Pharma Convergence in Medical

Nutrition– Best of Both Worlds? **Plos One**, [S.L.], v. 8, n. 12, p. 1-11, 16 dez. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0082609>.

[45] PASCHE, Emilie; GOBEILL, Julien; KREIM, Olivier; OEZDEMIR-ZAECH, Fatma; VACHON, Therese; LOVIS, Christian; RUCH, Patrick. Development and tuning of an original search engine for patent libraries in medicinal chemistry. **Bmc Bioinformatics**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 1-9, jan. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2105-15-s1-s15>.

[46] FABRY, Bernd; ERNST, Holger; LANGHOLZ, Jens; KÖSTER, Martin. Patent portfolio analysis as a useful tool for identifying R&D and business opportunities—an empirical application in the nutrition and health industry. **World Patent Information**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 215-225, set. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wpi.2005.10.004>.

[47] BONINO, Dario; CIARAMELLA, Alberto; CORNO, Fulvio. Review of the state-of-the-art in patent information and forthcoming evolutions in intelligent patent informatics. **World Patent Information**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 30-38, mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wpi.2009.05.008>.

[48] BARROSO, Sheilla da Silva; LOPES, Lorena Emília Sena; SANTOS, Klebson Silva; GOMES, Margarete Zanardo. Technological prospection: patents mapping involving compounds for the treatment of l-dopa-induced dyskinesias. **Expert Opinion On Therapeutic Patents**, [S.L.], v. 29, n. 12, p. 979-985, 13 nov. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13543776.2019.1690453>.

[49] MANCILLA-DE-LA-CRUZ, Jessica; RODRIGUEZ-SALVADOR, Marisela; RUIZ-CANTU, Laura. The Next Pharmaceutical Path: determining technology evolution in drug delivery products fabricated with additive manufacturing. **Foresight And Sti Governance**, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 55-70, 25 set. 2020. National Research University, Higher School of Economics (HSE). <http://dx.doi.org/10.17323/2500-2597.2020.3.55.70>.

[50] SANTOS, Pauline S.; OLIVEIRA, Thaisa C.; R. JÚNIOR, Luís Mário; FIGUEIRAS, Ana; NUNES, Lívio C.C.. β -caryophyllene Delivery Systems: enhancing the oral pharmacokinetic and stability. **Current Pharmaceutical Design**, [S.L.], v. 24, n. 29, p. 3440-3453, 8 dez. 2018. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612824666180912151412>.

[51] SILVA, Eric Aian P.; CARVALHO, Jéssica S.; GUIMARÃES, Adriana G.; BARRETO, Rosana de S.s.; SANTOS, Márcio R.V.; BARRETO, André S.; QUINTANS-JÕNIOR, Lucindo J.. The use of terpenes and derivatives as a new perspective for cardiovascular disease treatment: a patent review (2008::2018). **Expert Opinion On Therapeutic Patents**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 43-53, 24 dez. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13543776.2019.1558211>.

[52] VERMEULEN, Ben. Geographical dynamics of knowledge flows: descriptive statistics on inventor network distance and patent citation graphs in the pharmaceutical industry. **International Journal Of Computational Economics And Econometrics**,

[S.L.], v. 8, n. 3/4, p. 301, 2018. Inderscience Publishers. <http://dx.doi.org/10.1504/ijcee.2018.096357>.

[53] SJÖGREN, Rickard; STRIDH, Kjell; SKOTARE, Tomas; TRYGG, Johan. Multivariate patent analysis—Using chemometrics to analyze collections of chemical and pharmaceutical patents. **Journal Of Chemometrics**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 1-11, 10 maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cem.3041>.

[54] CLARKE, Nigel S.. The basics of patent searching. **World Patent Information**, [S.L.], v. 54, p. 4-10, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wpi.2017.02.006>.

[55] BUBELA, Tania; GOLD, E Richard; GRAFF, Gregory D; CAHOY, Daniel R; NICOL, Dianne; CASTLE, David. Patent landscaping for life sciences innovation: toward consistent and transparent practices. **Nature Biotechnology**, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 202-206, mar. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.2521>.

[56] MCENTIRE, Robin; SZALKOWSKI, Debbie; BUTLER, James; KUO, Michelle S.; CHANG, Meiping; CHANG, Man; FREEMAN, Darren; MCQUAY, Sarah; PATEL, Jagruti; MCGLASHEN, Michael. Application of an automated natural language processing (NLP) workflow to enable federated search of external biomedical content in drug discovery and development. **Drug Discovery Today**, [S.L.], v. 21, n. 5, p. 826-835, maio 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2016.03.006>.

[57] ELDRIDGE, Jeanette. Data visualisation tools—a perspective from the pharmaceutical industry. **World Patent Information**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 43-49, mar. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wpi.2005.10.007>.

[58] AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin, M. G.. **Aulton's Pharmaceuticals: The Design and Manufacture of Medicines**. 5. ed. London: Elsevier, 2017. ISBN: 978-0-7020-7005-1

[59] MOHATO, Ram I.; NARANG, Ajit S. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery**, third ed., Taylor & Francis Group, London, 2018. ISBN: 978-1-4822-5362-7

[60] QIU, Yihong; CHEN, Yisheng; Zhang, Geoff G. G.; YU, Lawrence; Mantri, Rao V. **Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice**. 2. ed. London: Elsevier, 2016. ISBN: 978-0-12-802447-8.

[61] FONSECA, Lyca R. da; RODRIGUES, Rafael de A.; RAMOS, Aline de S.; CRUZ, Jefferson D. da; FERREIRA, José Luiz P.; SILVA, Jefferson Rocha de A.; AMARAL, Ana Claudia F.. Herbal Medicinal Products from Passiflora for Anxiety: an unexploited potential. **The Scientific World Journal**, [S.L.], v. 2020, p. 1-18, 20 jul. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/6598434>.

[62] MUCKE, Hermann A.M.; MUCKE, Eva. Sources and Targets for Drug Repurposing: landscaping transitions in therapeutic space. **Assay And Drug Development Technologies**, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 319-324, jul. 2015. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/adt.2015.29009.hmedrrr>.

[63] AYENEW, Zelalem; PURI, Vibha; KUMAR, Lokesh; BANSAL, Arvind. Trends in Pharmaceutical Taste Masking Technologies: a patent review. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 26-39, 1 jan. 2009. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221109787158364>.

[64] BECK, Ruy C.R.; OURIQUE, Aline F.; GUTERRES, Silvia S.; POHLMANN, Adriana R.. Spray-Dried Polymeric Nanoparticles for Pharmaceuticals: a review of patents. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 195-208, 1 ago. 2012. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221112802652651>.

[65] BEG, Sarwar; JAVED, Shamama; JKOHLI, Kanchan. Bioavailability Enhancement of Coenzyme Q10: an extensive review of patents. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 245-257, 1 nov. 2010. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221110793237565>.

[66] GARG, Nidhi; DUREJA, Harish; KAUSHIK, Deepak. Co-Processed Excipients: a patent review. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 73-83, 1 abr. 2013. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221113804805847>.

[67] HIREMATH, Praveen S.; BHONSLE, Shrikant A.; THUMMA, Sridhar; VEMULAPALLI, Viswatej. Recent Patents on Oral Combination Drug Delivery and Formulations. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 52-60, 1 jan. 2011. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221111794109475>.

[68] KAUSHIK, Deepak; DUREJA, Harish. Recent Patents and Patented Technology Platforms for Pharmaceutical Taste Masking. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 37-45, abr. 2014. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1872211308666140206150840>.

[69] KAUSHIK, Ritu; BUDHWAR, Vikas; KAUSHIK, Deepak. An Overview on Recent Patents and Technologies on Solid Dispersion. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 63-74, 13 out. 2020. Bentham Science Publishers Ltd. <http://dx.doi.org/10.2174/1872211314666200117094406>.

[70] MUSTHABA, Mohamed; BABOOTA, Sanjulae; ATHAR, Tanwir M.D.; THAJUDEEN, Kamal Y.; AHMED, Sayeed; ALI, Javed. Patented Herbal Formulations and their Therapeutic Applications. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 231-244, 1 nov. 2010. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221110793237538>.

[71] PATEL, Alpesh; MEHTA, Tarak; PATEL, Mukesh; PATEL, Kanu; PATEL, Natvarlal. Recent Patent in Controlled Porosity Osmotic Pump. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 66-72, 1 abr. 2013. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221113804805810>.

[72] POLITIS, Stavros N.; REKKAS, Dimitrios M.. Pelletization Processes for Pharmaceutical Applications: a patent review. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 61-78, 1 jan. 2011. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221111794109493>.

[73] SHINDE, Pravin; BANERJEE, Paromita; MANDHARE, Anita. Marine natural products as source of new drugs: a patent review (2015-2018). **Expert Opinion On Therapeutic Patents**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 283-309, 3 abr. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13543776.2019.1598972>.

[74] ALI, Sajid; AHMAD, Sarfaraz; ALAM, Sarfaraz; ALAM, Nawazish; ALAM, Intakhab. Trend in Fast Dissolving Tablets: an overview. **Research Journal Of Pharmacy And Technology**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 69, 2016. A and V Publications. <http://dx.doi.org/10.5958/0974-360x.2016.00012.3>.

[75] ALMARSSON, Örn; PETERSON, Matthew L; ZAWOROTKO, Michael. The A to Z of pharmaceutical cocrystals: a decade of fast-moving new science and patents. **Pharmaceutical Patent Analyst**, [S.L.], v. 1, n. 3, p. 313-327, jul. 2012. Future Science Ltd. <http://dx.doi.org/10.4155/ppa.12.29>.

[76] ANAL, Anil. Time-Controlled Pulsatile Delivery Systems for Bioactive Compounds. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 73-79, 1 fev. 2007. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221107779814096>

[77] ALVES, Izabel Almeida; SAVI, Flávia Medeiros; BRAZ, Juliana de Vasconcelos C.; QUINTANS JUNIOR, Lucindo José; SERAFINI, Mairim Russo. The Patenting and Technological Trends in Candidiasis Treatment: a systematic review (2014-2018). **Current Topics In Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 19, n. 28, p. 2629-2639, 19 dez. 2019. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1568026619666191030091211>.

[78] ARADJO, S.; SOUSA, I. J. O.; GONÇALVES, R. L. G.; FRANÇA, A. R. S.; NEGREIROS, P. S.; BRITO, A. K. S.; OLIVEIRA, A. P.; LIMA, E. B. S.. Aplicações Farmacológicas e Tecnológicas da Goma do Cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) – um produto obtido da flora brasileira. **Revista Gestão Inovação e Tecnologias**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 4292-4305, 8 mar. 2018. Centivens Institute of Innovative Research. <http://dx.doi.org/10.7198/geintec.v8i1.1000>.

[79] BAWA, Raj. Nanoparticle-based therapeutics in humans: A survey. **Nanotechnology Law and Business**, v. 5, n. 2, p. 135-155, 2008.

[80] BERTON, Amandine; PIEL, Geraldine; EVRARD, Brigitte. Powdered Lipid Nano and Microparticles: production and applications. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 188-200, 1 set. 2011. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221111797200588>.

[81] BIKIARIS, Dimitrios; KOUTRIS, Efthimios; KARAVAS, Evangelos. New Aspects in Sustained Drug Release Formulations. **Recent Patents On Drug Delivery &**

Formulation, [S.L.], v. 1, n. 3, p. 201-213, 1 nov. 2007. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221107782331629>.

[82] DHAMA, Kuldeep; SACHAN, Swati; KHANDIA, Rekha; MUNJAL, Ashok; IQBAL, Hafiz M.N.; LATHEEF, Shyma K.; KARTHIK, Kumaragurubaran; SAMAD, Hari A.; TIWARI, Ruchi; DADAR, Maryam. Medicinal and Beneficial Health Applications of *Tinospora cordifolia* (Guduchi): a miraculous herb countering various diseases/disorders and its immunomodulatory effects. **Recent Patents On Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 96-111, 18 maio 2017. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1872214811666170301105101>.

[83] FREITAS, Marcia Christina Dornelas de; MIRANDA, Marina Barcelos de; OLIVEIRA, Daiane Teixeira de; VIEIRA-FILHO, Sidney Augusto; CALIGIORNE, Rachel Basques; FIGUEIREDO, Sonia Maria de. Biological Activities of Red Propolis: a review. **Recent Patents On Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 3-12, 23 maio 2018. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1872214812666180223120316>

[84] GERA, Manoj; SAHARAN, Vikas; KATARIA, Mahesh; KUKKAR, Vipin. Mechanical Methods for Dry Particle Coating Processes and Their Applications in Drug Delivery and Development. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 58-81, 1 jan. 2010. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221110789957200>.

[85] GOEL, Honey; RAI, Parshuram; RANA, Vikas; TIWARY, Ashok. Orally Disintegrating Systems: innovations in formulation and technology. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 2, n. 3, p. 258-274, 1 nov. 2008. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221108786241660>.

[86] GUPTA, Sonal; JAIN, Arushi; CHAKRABORTY, Mainak; SAHNI, Jasjeet K; ALI, Javed; DANG, Shweta. Oral delivery of therapeutic proteins and peptides: a review on recent developments. **Drug Delivery**, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 237-246, 20 jul. 2013. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/10717544.2013.819611>.

[87] IQBAL, Babar; ALI, Asgar; ALI, Javed; BABOOTA, Sanjula; GUPTA, Sonal; DANG, Shweta; MUHAMMAD, Shadab; SAHNI, Jasjeet K.. Recent Advances and Patents in Solid Dispersion Technology. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 244-264, 1 set. 2011. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221111797200551>.

[88] KALANTZI, Lida; KARAVAS, Evangelos; KOUTRIS, Efthimios; BIKIARIS, Dimitrios. Recent Advances in Oral Pulsatile Drug Delivery. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 49-63, 1 jan. 2009. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221109787158337>.

[89] KALEPU, Sandeep; NEKKANTI, Vijaykumar. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [S.L.], v. 5, n. 5, p. 442-453, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>.

[90] KARAVASILI, Christina; GKARAGKOUNIS, Angelos; FATOUROS, Dimitrios G.. Patent landscape of pediatric-friendly oral dosage forms and administration devices. **Expert Opinion On Therapeutic Patents**, [S.L.], v. 31, n. 7, p. 663-685, 19 abr. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13543776.2021.1893691>.

[91] KUMAR V. Dinesh.; SHARMA, Ira; SHARMA, Vipin. A comprehensive review on fast dissolving tablet technology. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 01, n. 05, p. 50-58, 2011.

[92] KUMAR, Arun; KUMAR, Sandeep; NANDA, Arun. A Review about Regulatory Status and Recent Patents of Pharmaceutical Co-Crystals. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 355-363, 29 ago. 2018. Maad Rayan Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.15171/apb.2018.042>.

[93] LOURENÇO, Alexandre Lopes; LIRA, Luiz Marcelo; CARVALHO, Denise Pires de; MELO, Paulo de Assis; CLÁUDIO-DA-SILVA, Tereza Sollero. Gestão das inovações incrementais, o caso Omeprazola. **Química Nova**, [S.L.], v. 33, n. 4, p. 1000-1004, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422010000400044>.

[94] MAJOR, Ian; MCCONVILLE, Christopher. Hot Melt Extruded and Injection Moulded Dosage Forms: recent research and patents. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 194-200, 14 set. 2015. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1872211309666150512111143>.

[95] MENGATTO, Luciano N.; HELBLING, Ignacio M.; LUNA, Julio A.. Recent Advances in Chitosan Films for Controlled Release of Drugs. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 156-170, 1 maio 2012. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221112800672967>.

[96] NEWTON, A.M.J.; LAKSHMANAN, Prabakaran. Effect of HPMC - E15 LV premium Polymer on Release Profile and Compression Characteristics of Chitosan/Pectin Colon Targeted Mesalamine Matrix Tablets and in vitro Study on Effect of pH Impact on the Drug Release Profile. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 46-62, abr. 2014. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1872211308666140225143926>

[97] PATIL, Hemlata; TIWARI, Roshan V.; REPKA, Michael A.. Hot-Melt Extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation. **Aaps Pharmscitech**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 20-42, 10 jul. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-015-0360-7>.

[98] REPKA, Michael A.; BANDARI, Suresh; KALLAKUNTA, Venkata Raman; VO, Anh Q.; MCFALL, Haley; PIMPARADE, Manjeet B.; BHAGURKAR, Ajinkya M.. Melt extrusion with poorly soluble drugs – An integrated review. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 535, n. 1-2, p. 68-85, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.056>

[99] RODRIGUES, Luís Alberto de Sousa; FIGUEIRAS, Ana; VEIGA, Francisco; FREITAS, Rivelilson Mendes de; NUNES, Lívio César Cunha; SILVA FILHO, Edson Cavalcanti da; LEITE, Cleide Maria da Silva. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: a review. **Colloids And Surfaces B: Biointerfaces**, [S.L.], v. 103, p. 642-651, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.10.068>.

[100] SAHOO, Manas Ranjan; UMASHANKAR, Marakanam Srinivasan; VARIER, Ramesh Raghava. THE RESEARCH UPDATES AND PROSPECTS OF HERBAL HARD-BOILED LOZENGES: a classical platform with promising drug delivery potential. **International Journal Of Applied Pharmaceutics**, [S.L.], p. 1-13, 7 mar. 2021. Innovare Academic Sciences Pvt Ltd. <http://dx.doi.org/10.22159/ijap.2021v13i2.40165>.

[101] SHARMA, Pragya; DHAWAN, Surbhi; NANDA, Sanju. Cubosome: a potential liquid crystalline carrier system. **Current Pharmaceutical Design**, [S.L.], v. 26, n. 27, p. 3300-3316, 25 ago. 2020. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612826666200617162424>.

[102] SINGH, Brahma. Modified-Release Solid Formulations for Colonic Delivery. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 53-63, 1 fev. 2007. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221107779814122>.

[103] THAKKER, Prashant; SHAH, Jigna; MEHTA, Tejal; AGARWAL, Gaurav. Taste Masking of Pharmaceutical Formulations: review on technologies, recent trends and patents. **International Journal Of Life Science And Pharma Research**, [S.L.], p. 88-96, 22 jun. 2022. International Journal of Pharma and Bio Sciences. <http://dx.doi.org/10.22376/ijpbs/lpr.2020.10.3.p88-96>.

[104] WONG, Tin W.. Oral Fast-Release Solid Dispersion-Paradigm Shift to Nanoparticles. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 227-243, 1 set. 2011. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221111797200542>.

[105] YUNXIA, Bi; MOHAMMED, Abdul; DAVID, Lester James. **Solid Dispersion OF Poorly Soluble Compounds Comprising Crospovidone and at Least One Water-Soluble Polymer**. US20150011525. Depositante: ISP Investiments INC Depósito: 13 set. 2012

[106] KARAVAS, Evangelos; KOUTRIS, Efthymios; S. Vasiliki; KOUTRI, Ioanna; KALASKANI, Anastasia; KALANTZI, Lida; KAKOURIS, Andreas; DIAKIDOU, Amalia; GOTZAMANIS, George; GEORGOUSIS, Zaharias; KONSTANTI, Louiza. **Water Dispersible mini-tablets comprising enalapril for treatment of hypertension in a pediatric population and method of preparation thereof**. US20170202804. Depositante: Pharmathen SA. Depósito: 19 jun. 2015

[107] KARAVAS, Evangelos; KOUTRIS, Efthymios; S. Vasiliki; KOUTRI, Ioanna; KALASKANI, Anastasia; KALANTZI, Lida; KAKOURIS, Andreas; DIAKIDOU, Amalia; GOTZAMANIS, George; GEORGOUSIS, Zaharias; FOUSTERIS, Manolis. **Pediatric**

Powder for Oral Suspension Containing Antiviral Agent and Method for the Preparation Thereof. WO2016008560. Depositante: Pharmathen SA. Depósito: 19 jun. 2015.

[108] OURY, Pascal; LAMOUREUX, Gael; HERRY, Catherine; PREVOST, Yann. **Multilayer orodispersible tablet.** US20040247677. SA. Depósito: 30 jun. 2003.

[109] JACOB, Jules; COYLE, Norman; WEST, Thomas; MONKHOUSE Donald; SURPRENANT, Henry; JAIN, Nemichand. **Rapid Disperse Dosage Form Containing Levetiracetam.** US20140271862. Depositante: Aprecia Pharmaceuticals. Depósito: 15 mai. 2014.

[110] ALI, Javed; PRAMOD, Kannissery; TAHIR, Mabu; CHAROO, Naseema; ANSARI, Shahidh. Pharmaceutical product development: a quality by design approach. **International Journal Of Pharmaceutical Investigation**, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 129, 2016. EManuscript Technologies. <http://dx.doi.org/10.4103/2230-973x.187350>.

[111] OHAGE, Ettore; IVERSON, Raquel; KRUMMEN, Lynne; TATICEK, Ron; VEGA, Maria. QbD implementation and Post Approval Lifecycle Management (PALM). **Biologicals**, [S.L.], v. 44, n. 5, p. 332-340, set. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biologicals.2016.06.007>.

[112] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION Q8(R2), 2009. **ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8(R2)** Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf. Acesso em: 08, abril 2022

[113] NAKAGAWA, Yasuo; MAKI, Toru; YAMAZAKI, Takashi; TATESHIMO, Kengo; AZUMA, MIE. Oral Solid Preparation Mixed with Cacao Powder. JP2000095710. Depositante: Taisho Pharma CO. Depósito: 21 set. 1998.

[114] CAZUMBA, I. R.; BEZERRA, P. Q. M.; SOUZA, C. O.; FERREIRA, C. D.; SASSAKI, B. S.; NUNES, I. L.. ESTUDO PROSPECTIVO DE NANOPARTÍCULAS DE COMPOSTOS BIOATIVOS COM ÊNFASE EM NANOENCAPSULAMENTO: uma contribuição sobre a potencialidade desta tecnologia. **8Th International Symposium On Technological Innovation**, [S.L.], p. 5443-5455, 25 set. 2017. Universidade Federal de Sergipe. <http://dx.doi.org/10.7198/s2318-3403201700080056>.

[115] LAURENS, Patricia; BAS, Christian Le; SCHOEN, Antoine. Worldwide IP coverage of patented inventions in large pharma firms: to what extent do the internationalisation of r&d and firm strategy matter. **International Journal Of Technology Management**, [S.L.], v. 80, n. 3/4, p. 177, 2019. Inderscience Publishers. <http://dx.doi.org/10.1504/ijtm.2019.100283>.

[116] CÁRDENAS, J., L., T. Toward a more balanced pharmaceutical patent system for developing countries: Some preliminary thoughts. **Journal of Generic Medicines: The Business Journal for the Generic Medicines Sector**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 104-110, abr. 2011. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1741134311407994>.

**Capítulo 2 – Uso das Patentes Farmacêuticas, como Ferramenta de
Quality By Design, para o Desenvolvimento de Formas
Farmacêuticas Sólidas Orais: um Caso Para a Avanafila no Brasil**

Resumo

Uso das patentes farmacêuticas, como ferramenta de *Quality by Design*, para o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais: um caso para a avanafila no Brasil

As Patentes Farmacêuticas (PF) são caracterizadas por reivindicarem os conceitos inventivos associados aos medicamentos. No cenário farmacêutico atual, a identificação e compreensão adequada do estado da técnica é determinante para desenhar uma formulação satisfatória. O objetivo deste trabalho foi demonstrar que as PF servem como informações técnicas úteis para o desenvolvimento de Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís (FFSO). Foram realizadas uma busca e uma análise comparativa das PF com a Revisão da Literatura Acadêmica (RLA), para validar se o que está exposto nas PF está de acordo com a RLA, em relação às características físico-químicas e aspectos biofarmacêuticas da AVN, bem como o perfil do paciente que fará uso de uma FFSO contendo AVN. Concluiu-se que as PF carregam informações válidas e adequadas para uso durante o desenho de uma FFSO contendo AVN. Além disso, levantou-se uma coletânea de informações que podem ser consultadas para se desenvolver um medicamento contendo AVN no Brasil.

Palavras-Chaves: Informação de Patentes; Patentes Farmacêuticas; Farmacotécnica; Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís; Avanafila.

2.1 Introdução

As patentes são fontes de informação técnica, pois têm como princípio o pacto social entre o inventor e a sociedade, nas quais o criador torna pública a descrição de sua invenção e, em contrapartida, a sociedade o recompensa com direitos de exclusividade por um período limitado – usualmente 20 anos contados a partir do depósito do pedido de patente. No Brasil e em muitos outros países, para que uma invenção seja concedida, sua matéria deve ser nova, não óbvia para um técnico no assunto e possuir aplicação industrial. Além disso, o pedido de patente deve possuir suficiência descritiva e clareza do quadro reivindicatório [1].

As patentes farmacêuticas (PF) são aquelas que reivindicam diferentes conceitos inventivos associados a um produto farmacêutico que visa entrar no mercado, como um medicamento, por exemplo. Normalmente esses documentos descrevem sobre o fármaco em si, rotas de sínteses, estado sólido, processos de purificação, formas de dosagem, processos de fabricação da forma de dosagem e uso terapêutico [2,3].

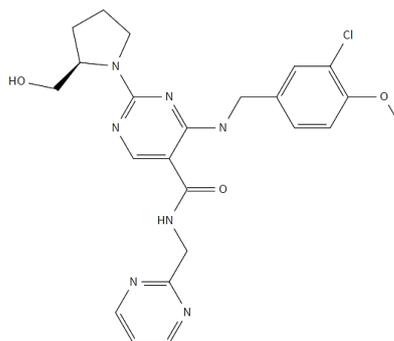
Existe atualmente uma tendência regulatória global para que as empresas farmacêuticas foquem cada vez mais no desenvolvimento de medicamentos dentro do conceito de Quality By Design (QbD). Essa abordagem tem como objetivos elevar a qualidade dos produtos farmacêuticos, garantir a saúde pública e facilitar o processo de registro e pós-registro de medicamentos pelas agências reguladoras [4-6].

O QbD é uma abordagem de desenvolvimento racional que combina o que é de conhecimento da literatura científica, dados laboratoriais, com uma compreensão de delineamento de experimentos [7]. Ou seja, o desenho de uma forma farmacêutica deve envolver uma etapa prévia de coleta de informações. Segundo as obras de Aulton e Taylor (2017) [8] e Qiu *et al.* (2016) [4], as quais são referências para o desenvolvimento de formas de dosagem, para o desenho de uma formulação satisfatória o formulador deve coletar informações sobre características físico-químicas e aspectos biofarmacêuticas do fármaco, estado do paciente, bem como formulações e seus processos de produção existentes. Esses aspectos são necessários para que o formulador tome decisões mais assertivas durante as etapas de desenvolvimento do produto farmacêutico.

A Avanafila (AVN) (Figura 2.1) é um fármaco comercializado em diferentes países e alguns de seus nomes comerciais são: Spedra[®] (Estado Unidos da América e Austrália), Stendra[®] (Europa), Plenax[®] (Chile), Quimera[®] (Paraguai), Avana[®] (Índia),

Erovanafila® (Egito) e Atconafil® (Egito). Apesar disso, foi observado que essa molécula não está sendo explorada no Brasil, o que representa uma oportunidade para as empresas nacionais desenvolverem um medicamento contendo AVN e atenderem a demanda nacional.

Figura 2.1 – Estrutura molecular da Avanafila



Fonte: Scifinder® (Chemical Abstracts Service, Estados Unidos da América).

A AVN é um composto de segunda geração dos inibidores da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), que foi aprovada em 2012 pelo *Food and Drug Administration* (FDA), nas doses de 50, 100 e 200mg para o tratamento da disfunção erétil. A AVN se destaca quando comparada a outros fármacos, como a sildenafil (Viagra®), tadalafila (Cialis®) e vardenafila (Levitra®), pelo seu rápido início de ação, por ser altamente seletiva em relação ao seu alvo biológico e, conseqüentemente, estar associado a menos efeitos adversos [9-12].

O objetivo do capítulo 2 deste trabalho é demonstrar que as PF podem ser usadas como fonte de informação para o desenvolvimento racional de medicamentos, por meio de uma comparação direta com a Revisão da Literatura (RLA), com exemplos de casos práticos para a AVN. Além disso, o presente capítulo evidencia um compilado de informações úteis para o desenvolvimento de uma Forma Farmacêutica Sólida Oral (FFSO) de AVN no Brasil, incluindo a apresentação do cenário patentário brasileiro para esse fármaco.

2.2 Metodologia

Como metodologia para validação das informações técnicas reveladas nas PF, foi empregada uma análise comparativa com o que é revelado na RLA. A metodologia abrangeu tanto uma busca da literatura patentária quanto acadêmica (apenas artigos publicados em periódicos), seleção dos documentos e discussões para avaliar o grau

de concordância das informações. Quando a informação exposta nas PF concordou com o que está descrito na RLA, assumiu-se que a informação é válida.

O SciFinder® (Chemical Abstracts Service, Estados Unidos da América) foi selecionado como a principal base de dados para proceder com as buscas de ambas as literaturas acadêmicas e patentárias. As palavras-chaves utilizadas na base de dados foram “avanafil” “330784-47-9” (Número CAS). Em relação às patentes, não houve restrição de tempo, foram consideradas todas as patentes, tal como seria feito em uma busca por liberdade de exploração comercial. Por outro lado, a RLA abrangeu os documentos publicados num intervalo de 5 anos, isto é, dentro do intervalo de 2017 até 2022, pois trazem as informações mais atuais sobre o tema em questão.

Os documentos coletados foram exportados e compilados para análises subsequentes, que envolveram a remoção de resultados duplicados e triagens para a identificação dos documentos mais relevantes para o objetivo da pesquisa. Como critério de inclusão, foram considerados documentos que revelassem: características físico-químicas da AVN; aspectos biofarmacêuticas da AVN; FFSO contendo a AVN; e estado do paciente que fará uso desse fármaco para o tratamento da disfunção erétil. Como critério de exclusão, foram desconsiderados aqueles documentos que não atendiam pelo menos um dos critérios de inclusão.

Para estabelecer o cenário de patentes relacionadas à AVN no Brasil, utilizou-se a base de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), para verificar quais das referências de patentes obtidas no Scifinder® foram depositadas no INPI.

2.3 Resultados e discussões

Para avaliar a hipótese e os objetivos estabelecidos neste capítulo, 52 PF e 25 referências acadêmicas da RLA foram incluídas (Tabela 2.1), cujas informações observadas serão discutidas nos tópicos adiante.

Tabela 2.1 – Apresentação dos resultados identificados e selecionados para este capítulo

| Documento | Período | Identificados* | Selecionados após as triagens |
|-----------|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | | 218 | |
| PF | Até junho de 2022 | (28 com depósito no Brasil) | 52 |
| RLA | 2017 a junho de 2022 | 81 | 25 |

PF: Patente Farmacêutica; RLA: Revisão da Literatura; *Não inclui resultados duplicados. Fonte: elaboração própria do autor.

2.3.1 Características físico-químicas da Avanafila

As características físico-químicas da AVN foram identificadas nas PF e comparadas com a RLA. Foi observada total concordância técnica do que foi extraído em ambas as literaturas. Além disso, foi observado que algumas das informações que constavam nas PF não constavam na RLA, o que confirma, no contexto da AVN, o conceito apresentado por Magazzini *et al.* (2009) [13] e Gokhale e Kannan (2012) [14] de combinar essas literaturas para uma melhor compreensão do estado da técnica (Quadro 2.1).

Quadro 2.1 – Análise da concordância das informações técnicas extraídas das patentes farmacêuticas com a revisão da literatura, em relação às características físico-químicas da Avanafila

| Informação extraída das PF para a AVN | Literatura acadêmica comparada | Concordância |
|---|--------------------------------|--------------|
| PM: 483,95 Da [15-18] | [19-24] | ▲ |
| Praticamente insolúvel ou insolúvel em água [15,18,25-32] | [19,21,23,24,33-36] | ▲ |
| Solúvel em solução de HCl (0,1M) [18,28,37] | [19,34] | ▲ |
| Lipofílico [31,38,39] | [20,21,23] | ▲ |

(Continua)

(Continuação)

| | | |
|---|---------------|---|
| pKa ₁ : 5.89 e pKa ₂ : 11.84 [31] | [20,23,35,40] | ▲ |
| Estado Amorfo [41-43] | ○ | - |
| Estado Cristalino [17,18,37,43-45] | [33] | ▲ |
| Ponto de Fusão: 158-165°C [17,18,44,46,47] | [33,48] | ▲ |
| Pó Cristalino Branco [18,19,49-52] | [19,24,36] | ▲ |
| Amargo [26,53] | ○ | - |

PF: patente farmacêutica; AVN: Avanafila; PM: peso molecular; ▲: referência acadêmica tem informação semelhante à exposta nas patentes; ▼: referência acadêmica tem informação divergente à exposta nas patentes; ○: não foram encontradas referências para comparação. Fonte: elaboração própria do autor.

Os dados extraídos das PF revelam que a AVN possui um Peso Molecular (PM) de 483,95 Da [15-18], e essa informação concorda com a RLA [19-24]. Dado que a AVN tem um PM relativamente baixo, algumas propriedades do fármaco podem ser preditivas, como uma provável boa permeabilidade celular, uma vez que essa propriedade é inversamente proporcional ao PM [8].

Tanto as PF quanto a RLA concordam que a AVN em sua forma base possui uma boa permeabilidade celular [20,21,23,31,38,39]. O Coeficiente de partição octanol/água (log P) é um parâmetro utilizado para medir a lipofilicidade de compostos, isto é, o quanto um composto tem afinidade ao interagir com uma fase lipofílica. Sendo que, quando Log P > 0 a molécula é considerada lipofílica. Ao que se refere a AVN, as PF indicaram que a AVN possui valores de Log P de 2,6 [38] e 1,84 [31] e a RLA indicou valores de 2,78 [21] e 1,84 [20]. Em relação aos dados observados, foi constatado que ambas as literaturas apresentaram divergências nos dados, o que pode ser explicado pelas variáveis experimentais de cada estudo. Contudo, as conclusões quanto ao caráter lipofílico da AVN são semelhantes em ambas as fontes.

A informação sobre a lipofilicidade da AVN abre possibilidade e cria alertas para o desenvolvimento farmacotécnico. Por exemplo, enquanto algumas referências indicam que a boa permeabilidade celular da AVN a torna um composto favorável para o desenvolvimento de formas farmacêuticas de uso tópico [23,31,32,54], outras referências abordam os desafios técnicos associados à lipofilicidade da AVN em

formulações de liberação oral [15,26-29,37]. Uma molécula lipofílica possui a solubilidade em água prejudicada e, como a absorção do fármaco pelo organismo é dependente da sua dissolução nos fluidos do trato gastrointestinal (TGI), pode tornar-se necessário o uso de tecnologias farmacêuticas para melhorar a dissolução do fármaco e garantir a qualidade farmacêutica [8].

O pKa é o logaritmo da constante de dissociação (Ka) de um composto e, a partir dele, é possível fazer previsões do grau de ionização de um composto dissolvido em meio aquoso, desde que o pH desse meio seja conhecido [56,56]. As PF e a RLA apontam que a AVN tem dois valores de pKa, sendo: 5,89 (pKa₁) e 11,84 (pKa₂) [20,23,31,40], o que caracteriza a AVN como um ácido fraco. Dada a equação de Henderson-Hasselbalch (Equação 2.1 e 2.2), que correlaciona o pKa com o grau de ionização de um ácido fraco em determinado pH, é possível prever que a AVN tem sua permeabilidade e solubilidade moduladas a depender da porção do TGI em que se encontra, uma vez que o pH do TGI varia entre 1 e 8 [8].

Equação 2.1 – Equação de Henderson–Hasselbalch para um ácido fraco

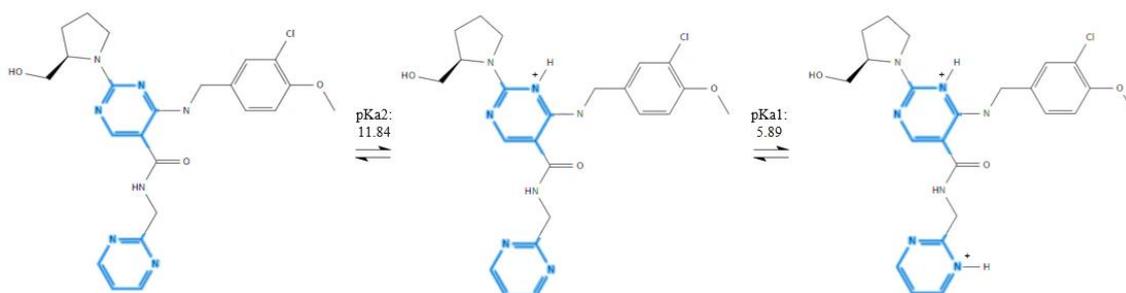
$$\log \log \left(\frac{[HA]}{[A^-]} \right) = pKa - pH$$

Equação 2.2 – Equação de Henderson–Hasselbalch para uma base fraca

$$\log \log \left(\frac{[BH^+]}{[B]} \right) = pKa - pH$$

Pelas Equações 2.1 e 2.2 é possível deduzir que, no estômago, a AVN será encontrada em estado ionizado, por conta da protonação das pirimidinas ($pH_{\text{(estômago)}} < pKa_{\text{(AVN)}}$) (Figura 2.2). Essa dedução foi relatada por Mital, Charmy e Vivek (2020) [35] que, inclusive, identificaram que a AVN dissolvida em um meio com pH inferior a duas unidades do pKa₁ estará totalmente ionizada.

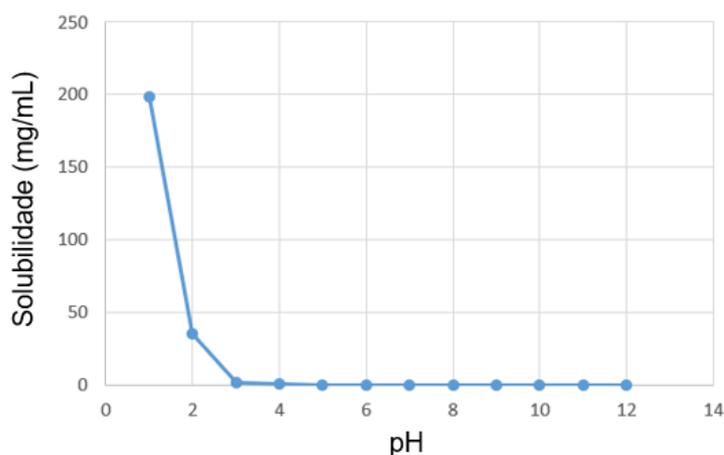
Figura 2.2 – Estrutura molecular da avanafil no estado não-ionizado e em dois estados ionizados diferentes.



Fonte: Chemicalize (ChemAxon, Hungria).

No estado ionizado a AVN tem carga positiva e, portanto, é mais hidrofílica que a AVN em estado não ionizado (sem carga). O pedido de patente WO2015176008 (2015) [29] ilustra a variação da solubilidade da AVN em função do pH em diferentes pontos do TGI, evidenciando, experimentalmente, a relação da solubilidade da AVN com o grau de ionização da molécula (Figura 2.3).

Figura 2.3 – Gráfico da solubilidade da Avanafila em função do pH do meio que está dissolvida



Fonte: WO2015176008.

A solubilidade é a habilidade de um composto de se dissolver em um solvente, formando uma solução homogênea. Saber a solubilidade de um fármaco em diferentes meios, especialmente quando ele não é solúvel em água, é indispensável para identificar quais metodologias podem ser empregadas para caracterização e quantificação do mesmo [8]. As indicações sobre a solubilidade que normalmente se

faz referência são realizadas à temperatura de $25 \pm 5^\circ\text{C}$, e podem ser expressas conforme a Tabela 2.2.

Tabela 2.2 – Valores de referências e termos para categorizar a solubilidade de solutos em solventes

| Termo descritivo | mg/mL |
|-------------------------------------|----------|
| Muito Solúvel | >1000 |
| Facilmente Solúvel | 100-1000 |
| Solúvel | 33-100 |
| Moderadamente Solúvel | 10-33 |
| Pouco Solúvel | 1-10 |
| Muito Pouco solúvel | 0,1-1 |
| Praticamente Insolúvel ou Insolúvel | <0,1 |

Adaptado de: Aulton e Taylor (2017) [8].

Foi notado que o CN106866638 (2017) [17] apresentou que a solubilidade da AVN é de 0,11 mg/mL em pH 4,5 (tampão acetado). Esse valor representa um ponto intermediário entre os valores de solubilidade relatados no WO2015176008 (2015) [29], que são 0,344 mg/mL em pH 4,0 (tampão acetato) e 0,019 mg/mL em pH 5,0 (tampão acetato). Essa observação é importante para destacar a concordância técnica entre as patentes, especialmente porque ambas utilizaram meios tamponantes equivalentes. Por exemplo, apesar de Hosny *et al.* (2018) [21] apresentarem o valor da solubilidade da AVN de 0,0297 mg/mL, não especificam o meio e o pH utilizados, tornando inviável uma comparação direta com os documentos CN106866638 (2017) [17] e WO2015176008 (2015) [29].

Conforme o Quadro 2.1 as PF e a RLA descrevem a AVN como um fármaco praticamente insolúvel ou insolúvel em meio de pH neutro ou alcalino e solúvel em meio ácido, especificamente em meio ácido, por exemplo, HCl (0,1M). Além disso, ambas literaturas também relataram que a AVN é pouco solúvel em metanol e etanol. A RLA foi exclusiva em apresentar que a AVN é moderadamente solúvel em acetonitrila e dimetil sulfóxido [19,35].

A maioria dos fármacos comercializados, armazenados em temperatura ambiente, são sólidos e se apresentam em um estado cristalino ou amorfo, a depender do arranjo molecular. Quando o fármaco está no estado sólido, mas as moléculas não são agrupadas de forma ordenada e repetitiva, diz-se que o sólido é amorfo. Já no caso dos cristais, estes são caracterizados pelo fato de suas moléculas se empacotarem de maneira ordenada e repetitiva ao longo de toda sua extensão. O modo ordenado (ou desordenado) como as moléculas se agrupam, o tamanho e a forma desses agrupamentos influenciam as propriedades físico-químicas do sólido, como sua solubilidade, por exemplo. Quando um fármaco se apresenta em mais de um padrão de agrupamento molecular que se repete para formar diferentes estruturas cristalinas distintas, é dito que o fármaco apresenta polimorfismo. Para fármacos praticamente insolúveis, variações na estrutura cristalina podem causar grandes impactos na absorção do fármaco no TGI, de modo que é importante entender qual estado sólido será utilizado na formulação, verificando se é adequado para a finalidade prevista e se é estável nas condições às quais será submetido, a fim de garantir a qualidade da forma farmacêutica desenvolvida [8].

Enquanto a RLA apresentou apenas um documento descrevendo uma estrutura cristalina da AVN, 3 patentes trouxeram esta informação. Como diferentes estruturas cristalinas podem apresentar distintas propriedades físicas, incluindo ponto de fusão e padrão de difração de raios-X, algumas observações podem ser feitas. A WO2015001567 (2015) [44] revela que a estrutura cristalina obtida tem um ponto de fusão na faixa de 158 a 163°C, a CN106866638 (2017) [17], de 163°C e Soliman, Ibrahim e Ghorab (2017) [33], 162°C. Os difratogramas de raios-X da WO2015001567 [44], CN106866638 [17] e Soliman, Ibrahim e Ghorab (2017) [33] apresentam reflexões (2-teta) semelhantes, o que indica que os documentos abordam a mesma estrutura cristalina. Já o difratograma de raios-X da CN104628708 (2015) [45], aparenta ter reflexões (2-teta) próprias, sinal de que se trata de uma estrutura cristalina diferente, apesar de o documento não apresentar qual é o ponto de fusão desse cristal de AVN. Já em relação ao estado sólido amorfo, somente as PF apresentaram informações sobre essa estrutura.

O ponto de fusão possui outras funções além de ser um elemento caracterizador de estrutura cristalina. Por exemplo, sabendo que a AVN tem um ponto de fusão de 158°C a 163°C, é possível realizar um planejamento mais eficiente na seleção de excipientes e no controle de temperatura durante processos produtivos

nos quais essas características são críticas, como *Hot-melt granulation*, *Hot-melt extrusion*, esterilização, micronização. Com as informações da temperatura e entalpia de fusão, como disponibilizado na patente WO2015001567 (2015) [44], é possível calcular a solubilidade ideal do fármaco e determinar a pureza da AVN [8]. O ponto de fusão revelado na PF concorda com a RLA [17,18,33,44,46-48].

Por fim, em relação às propriedades organolépticas da AVN, como a aparência e o sabor, tanto as PF quanto as RLA descreveram a AVN como um pó cristalino branco [15,18,19,24,36,49-52]. Por outro lado, é importante destacar que apenas as PF relataram que a AVN possui sabor amargo [26,53], o que é uma informação de extrema importância quando o desejo é a preparação de suspensões ou comprimidos orodispersíveis, que favorecem a interação do fármaco com as papilas gustativas da língua. Saber de antemão que a AVN é amarga estimula a pesquisa por soluções para superar o desafio associado ao mascaramento do sabor, para garantir a adequada aceitabilidade do produto pelo paciente.

2.3.2 Considerações biofarmacêuticas para a Avanafila e o estado do paciente

A biodisponibilidade oral de um fármaco, isto é, a velocidade e a extensão de sua absorção no TGI que se torna disponível na via sistêmica para exercer seu efeito farmacológico, é determinada por diferentes fatores que devem ser considerados no desenvolvimento de uma FFSO, a saber: natureza química do fármaco, solubilidade, estado sólido, tipo e quantidade de excipientes, processos de fabricação, estabilidade do fármaco, entre outros. Além disso, para as FFSO, o estado do paciente também pode afetar a absorção do fármaco, como estar ou não alimentado, possuir alguma doença preexistente, idade, entre outros fatores [8].

Cabe então, aprofundar-se e examinar se as PF são capazes de apresentar considerações biofarmacêuticas úteis no desenvolvimento de uma FFSO contendo AVN e se tais informações concordam com a RLA. Nesse objetivo, o Quadro 2.2 demonstra que as informações reveladas nas PF estão em concordância com algumas evidências científicas encontradas na RLA e em discordância com outras evidências, conforme será discutido adiante.

Quadro 2.2 – Análise da concordância das informações técnicas extraídas das patentes farmacêuticas com a revisão da literatura, em relação às considerações biofarmacêuticas de uma forma farmacêutica sólida oral de Avanafila

| Informação extraída das PF para FFSO contendo AVN | Literatura acadêmica comparada | Concordância |
|--|--------------------------------|--------------|
| Classe II (SCB) [29,32] | [54] | ▲ |
| Biodisponibilidade oral: 38 - 41% [17] | [11,33,48,53] | ▲ |
| t_{max} 0,3 - 0,5 horas [29,57] | [9,20,56] | ▲ |
| $t_{1/2}$: 5 - 11 horas [38,58] | [9,57] | ▲ |
| | [20] | ▼ |
| Efeito farmacológico em aproximadamente 15 minutos após a administração [25,59] | [9,20,57,60] | ▲ |
| | [11] | ▼ |
| Uso por homens, sendo que a incidência aumenta com o avanço da idade [28,58,61-64] | [9,20,57,60] | ▲ |
| Uso por homens com diabetes e doenças cardiovasculares [42,45,65] | [10,60,66-68] | ▲ |
| O pH do estômago do paciente interfere na absorção da AVN [26,37] | ○ | ○ |
| O estado alimentado do paciente altera a absorção [29,31,32,69] | [23,54] | ▲ |

PF: patente farmacêutica; AVN: Avanafila; SCB: Sistema de Classificação Biofarmacêutica; t_{max} : tempo para o fármaco atingir a concentração plasmática máxima; $t_{1/2}$: é o tempo necessário para que a concentração plasmática de um fármaco no organismo se reduza à metade; ▲: referência acadêmica tem informação semelhante à exposta nas patentes; ▼: referência acadêmica tem informação divergente à exposta nas patentes; ○: não foram encontradas referências para comparação. Fonte: elaboração própria do autor.

Em uma FFSO o processo de dissolução de um fármaco é determinante para que o mesmo esteja em solução e possa ser absorvido pelo TGI. Para fármacos como a AVN, que é praticamente insolúvel em água (Quadro 2.1), é esperado que a sua dissolução nos fluidos do TGI seja um desafio e, conseqüentemente, que a sua

biodisponibilidade oral seja prejudicada. Foi observado que as PF e a RLA concordam que a AVN tem uma baixa biodisponibilidade oral, de 38 a 41% [11,17,33,48,54].

Para efeitos de qualidade farmacêutica, é fundamental saber que um fármaco é de baixa biodisponibilidade oral, pois alerta sobre a necessidade de considerar técnicas que modulam essa característica, no desenvolvimento de formulações, de modo a mitigar os riscos de desenvolver uma forma farmacêutica incapaz de exercer seu efeito farmacológico proposto. Exemplo de etapas de processos que podem melhorar a biodisponibilidade do fármaco são: micronização do fármaco, liofilização, *spray-drying*, complexação com ciclodextrinas, nanoestruturas, entre outras técnicas [8].

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) foi desenvolvido para categorizar a grande complexidade físico-química dos fármacos dentro de quatro classes definidas por critérios de solubilidade e permeabilidade (Quadro 2.3) [8,70,71]. A AVN foi relatada como um fármaco de classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) em ambas as literaturas [29,32,54]. Portanto, as PF permitem o reconhecimento de diferentes abordagens que podem ser usadas para melhorar a performance de formas farmacêuticas contendo fármacos como a AVN, incluindo a escolha do sistema de liberação, dos excipientes e processo de fabricação [8]. Uma dessas abordagens é o uso da nanotecnologia e ambas as literaturas revelaram processos para produzir nanoestruturas de AVN, no intuito de melhorar a dissolução do fármaco, que é especialmente desejada pelo fato de a AVN já possuir boa permeabilidade celular [21,31,32,48,54].

Quadro 2.3 – Sistema de Classificação Biofarmacêutica

| Classe | Solubilidade | Permeabilidade |
|--------|--------------|----------------|
| I | Alta | Alta |
| II | Baixa | Alta |
| III | Alta | Baixa |
| IV | Baixa | Baixa |

Adaptado de: Amidon, Lennernas e Crison (1995) [70].

Em uma FFSO eficaz de AVN, como a do medicamento Spedra® (50, 100 e 200mg), as PF revelaram que a AVN começa a exercer seu efeito farmacológico a partir de aproximadamente 15 minutos [25,59] e que atinge sua concentração

plasmática máxima (t_{max}) entre 0,3 e 0,5 horas [29,58]. Quando comparada com a RLA, foi observado que esses dois parâmetros relatados nas PF possuem suporte científico (Quadro 2.2). Por outro lado, cumpre expor que em relação ao tempo de início de efeito farmacológico, Gardouh, Elhusseiny e Gad (2022) [11] divergiram dessa informação identificada nas PF, relatando que o tempo de ação ocorre a partir de 30 minutos. Contudo, é importante notar que Park *et al.* (2017) [9], Can (2018) [20], Derosa *et al.* (2022) [60] e Kumar *et al.* (2022) [57] concordam com o relatado nas PF e, além disso, a bula do Spedra[®] relata que o efeito ocorre em aproximadamente 15 minutos [72]. Portanto, há evidências que apontam que as informações das PF podem ser mais precisas do que foi exposto em Gardouh, Elhusseiny e Gad (2022) [11].

A informação sobre o tempo para início do efeito farmacológico gera uma importante descoberta. Pois, quando se considera a finalidade terapêutica da AVN de superar as dificuldades do paciente em manter uma ereção do pênis de boa qualidade para o ato sexual, saber que uma FFSO contendo AVN pode ter início de ação em 15 minutos, com t_{max} a partir de 30 minutos, torna óbvio que, para atender as necessidades do paciente e garantir sua adesão ao tratamento, deve ser desenvolvido uma FFSO que possibilite a melhor performance com efeito terapêutico imediato. Nesse contexto, é possível reconhecer tecnologias para alcançar esse desempenho, por exemplo, o uso de superdesintegrantes na formulação de formas farmacêuticas de rápida liberação [8]. Adicionalmente, vale expor que as PF também relatam que quando o paciente se encontra em estado alimentado, há um atraso na absorção da AVN e que o valor de t_{max} aumenta para 1,12 até 1,25 horas [29,31,32,69]. Essa informação biofarmacêutica revelada nas PF está de acordo com o exposto na RLA [23,54].

Em relação ao tempo necessário para que a concentração plasmática da AVN diminua pela metade, as PF revelam que a AVN possui um $t_{1/2}$ relativamente curto, entre 5 a 11 horas [38,58]. Apesar de Can (2018) [20] ter relatado que o $t_{1/2}$ da AVN é menor do que 1,5 horas, é importante notar que as referências Park *et al.* (2017) [9] e Kumar *et al.* (2022) [57] apontam um $t_{1/2}$ dentro do intervalo previsto nas PF. Além disso, as características do produto Spedra[®] também informam um $t_{1/2}$ conforme previsto pelas PF [72]. Portanto, para esse aspecto há maiores evidências que apontam que as informações das PF são mais precisas do que as encontradas em Can (2018) [20], o que permite o entendimento de que as informações das PF também são válidas para o aspecto biofarmacêutico da AVN.

Quando foram considerados aspectos associados ao estado do paciente, além do estado alimentado, as PF revelam que a AVN é usada por homens, sendo que a incidência da disfunção erétil aumenta com o avanço da idade e que existe uma maior prevalência entre pessoas com doenças cardíacas e/ou com distúrbios metabólicos, como diabetes [42,45,65]. A respeito dessas informações, foi observada concordância com o que foi exposto na RLA [10,60,66-68]. Conseqüentemente, as PF permitem o reconhecimento do perfil do paciente que irá fazer a administração da FFSO, o que é importante para o desenho de uma formulação alinhada às necessidades do paciente, de modo a aumentar a adesão ao tratamento e garantir o sucesso comercial do medicamento a ser desenvolvido [5]. Por exemplo, considerando um paciente jovem adulto com disfunção erétil, a qual pode envolver problemas de autoestima, uma estratégia para melhorar a adesão desses grupos é o desenvolvimento de uma FFSO, como os orodispersíveis. Essa forma farmacêutica se desintegra na boca, dispensando a necessidade de água para ingestão, tornando sua administração mais discreta, agradável e facilitada. Adicionalmente, sabendo que o paciente pode ser diabético, também é relevante desenhar uma FFSO que não envolva açúcares como agente mascarador de sabor (Quadro 2.1).

Por fim, foi observado que apenas as PF relataram que o aumento do pH do estômago do paciente pode prejudicar a absorção da AVN [26,37], o que também é um ponto a ser considerado. Por exemplo, uma PF que descrevia sobre compostos da classe dos inibidores da PDE5, como é o caso da AVN, considerou que os pacientes podem apresentar algum distúrbio que eleve o pH do estômago e propôs como solução uma formulação contendo o inibidor da PDE5 e pelo menos uma substância ácida, permitindo a rápida dissolução do composto em uma solução de pH neutro [37].

2.3.3 Formas farmacêuticas sólidas orais de Avanfila

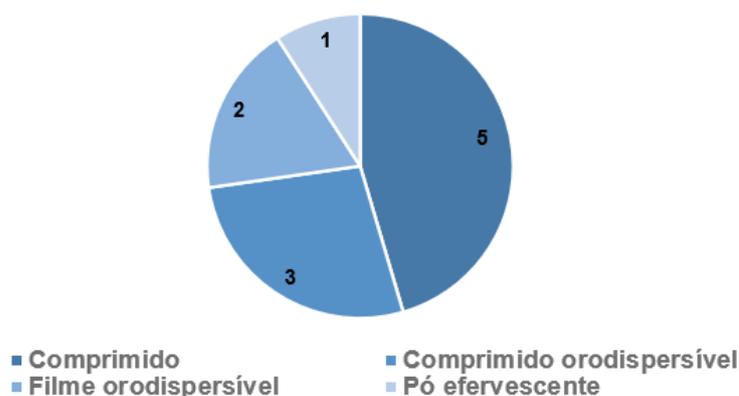
No que se refere à descrição de FFSO contendo AVN e seus aspectos de fabricação, as PF se destacaram por serem as únicas fontes de informação sobre esse assunto. Inclusive, Lombardo *et al.* [12], a partir da revisão da literatura científica, que abrangeu o intervalo de tempo até maio de 2020, buscaram e não obtiveram nenhum resultado descrevendo uma FFSO para a AVN.

Desenhar uma FFSO dentro do conceito de *QbD* envolve a identificação dos Perfil de Qualidade Alvo do Produto (PQAP), cujos atributos devem ser determinados

como parâmetro para estabelecer se a forma farmacêutica desenvolvida atingiu o perfil alvo de qualidade esperado [7]. Esses atributos podem ser fixos ou flexíveis, no caso, o que é delimitado nos compêndios farmacêuticos oficiais são atributos fixos (obrigatórios) do produto. Por outro lado, aqueles atributos que o mercado ou o estado da técnica padronizam e estabelecem como necessário para o produto são considerados como flexíveis (desejáveis), sendo esses necessários para a viabilidade comercial do medicamento. Adicionalmente, no caso de uma inovação, também podem ser pontuados como atributos flexíveis aqueles que estabelecem um desempenho inovador da forma farmacêutica em relação ao estado da técnica.

Para a compreensão do estado da técnica, o *QbD* recomenda a consulta da literatura científica [7]. Não obstante, para o presente caso, a desconsideração das PF resultaria em deixar de lado 11 documentos que descrevem comprimidos, comprimidos orodispersíveis, filmes orodispersíveis e pós efervescentes (Figura 2.4), que também podem ser utilizados para a identificação ou geração (no caso de inovações) dos PQAP.

Figura 2.4 – Gráfico da representatividade das formas farmacêuticas sólidas orais contendo a AVN como único ativo descritas nas patentes



Fonte: elaboração própria do autor.

O WO2002020058 (2002) [37] descreve comprimidos compreendendo pelo menos uma substância ácida, cujo objetivo funcional é de promover a dissolução da AVN no TGI e favorecer a rápida absorção do fármaco após a sua administração. A produção dos comprimidos se inicia com a preparação do grânulo composto por AVN, manitol, um ácido orgânico (preferencialmente ácido fumárico), cujo aglutinante é uma solução aquosa de 25% de hidroxipropilcelulose. Posteriormente, o preparado é seco

e tamisado para a obtenção de um grânulo fino que é misturado com hidroxipropilcelulose de baixa substituição e estearato de magnésio. Essa mistura obtida é colocada em uma máquina compressora rotativa (punção: 7,5mm e pressão: 6kN) para a produção dos comprimidos. O desempenho inovador proposto pelo documento foi observado por meio de comparação do perfil de dissolução de formulações similares entre si produzidas com e sem a presença de um ácido orgânico.

O CN104628708 (2015) [45], que apesar de possuir foco na descrição do estado sólido da AVN, também descreve um comprimido contendo o fármaco. Em um exemplo, o comprimido é produzido pelo processo de granulação úmida, cujo granulado é composto por: AVN, celulose microcristalina, lactose, ácido fumárico e solução aquosa 5% de hidroxipropilmetilcelulose. Após a secagem, o granulado é misturado com PVP e estearato de magnésio e compactado para produção dos comprimidos.

O CN104644579 (2015) [16] visa melhorar a performance da AVN em relação a sua biodisponibilidade e estabilidade por meio da complexação do ativo em beta-ciclodextrina. O processo envolve misturar a AVN e a hidroxipropil-beta- ciclodextrina em um recipiente, adicionar pequenas quantidades de água e triturar até formar uma pasta, que é seca em temperaturas menores que 50°C e tamisada para a obtenção de um pó fino. O pó é então utilizado para formar um grânulo composto por croscarmelose sódica, celulose microcristalina, lactose e solução 80% de etanol, que será seca em temperaturas menores que 50°C. O grânulo é então misturado com o estearato de magnésio e compactado para produzir os comprimidos.

O CN104188934 (2014) [65] revela um comprimido de AVN que tem como métricas apresentar boa estabilidade, rápida liberação do fármaco e boa dissolução. A preparação do comprimido envolve tamisar a AVN, o ácido fumárico, carbonato de cálcio, manitol e a hidroxipropilcelulose de baixa substituição, em seguida misturá-los até completa homogeneização. A mistura é granulada com solução 5% de hidroxipropilcelulose, seca e tamisada. Na sequência o granulado é misturado com estearato de magnésio e óxido de ferro amarelo e comprimido. Por fim, os comprimidos foram revestidos com uma solução formadora de filme. Para teste do desempenho foram utilizados ensaios de dissolução em diferentes pH, nos quais se verificou que em pH 1.2 houve uma taxa de dissolução de pelo menos 90%, em 10 minutos, e de pelo menos 80%, em 30 minutos, nas demais faixas de pH.

O CN105663066 (2016) [73] descreve um comprimido de AVN produzido por granulação úmida, que compreende dois grânulos. Para a produção do primeiro grânulo, a AVN é colocada em um equipamento de leito fluidizado, onde uma solução aquosa de 10% de hidroxipropilcelulose é aspergida sobre ela. Após o processo, os grânulos são tamisados. Para o segundo grânulo, o ácido cítrico também é colocado em um equipamento de leito fluidizado, e a mesma solução é aspergida sobre ele para a granulação. Em seguida, ambos os grânulos são misturados com hidroxipropilcelulose de baixa substituição, carbonato de cálcio, estearato de magnésio e óxido de ferro amarelo. Essa mistura é adicionada a uma máquina compressor para a formação dos comprimidos.

Vale ressaltar que a bula do medicamento Spedra[®] o descreve como um comprimido contendo os seguintes ingredientes: AVN, Manitol, Ácido Fumárico, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, carbonato de cálcio, estearato de magnésio e óxido de ferro amarelo [72]. Em vista dessa formulação, foi observada a existência de uma proximidade com as composições reveladas nas PF sobre o Spedra[®], especialmente em relação ao WO2002020058 (2002) [37]. Conseqüentemente, tem-se como indício que o processo de fabricação do medicamento também pode envolver a granulação, o que é uma descoberta importante para quem deseja desenvolver um medicamento tal qual o Spedra[®].

Já em relação a outras FFSO, o WO2002064119 (2002) [26] revela comprimidos orodispersíveis, tendo como métrica de desempenho possuir sabor agradável ao se desintegrar na cavidade bucal e liberar a AVN para ser rapidamente absorvida no TGI. Os comprimidos desenvolvidos são produzidos a partir de um processo que envolve dois grânulos: o primeiro compreendendo um composto por AVN, manitol e uma suspensão aquosa de 5% polivinilpirrolidona (PVP-K30), que é aspergida em equipamento de leito fluidizado; o segundo grânulo compreende ácido fumárico e uma suspensão aquosa de 6% de hidroxipropilmetilcelulose, que é aspergida em equipamento de leito fluidizado. Ainda no equipamento, o grânulo ácido é revestido com uma mistura de hidroxipropilmetilcelulose, talco, água e álcool. Posteriormente, ambos os grânulos são misturados com aspartame, estearato de magnésio e celulose microcristalina. Na sequência, a mistura é colocada em uma compressor rotativa (punção 10mm e pressão: 10MPa) para a produção dos comprimidos orodispersíveis. Para avaliar o desempenho da formulação, foram realizados testes de desintegração em cavidade bucal, nos quais os comprimidos se

desintegraram em 17 segundos, teste de amargor, no qual a formulação foi altamente tolerável, além de testes de dissolução e avaliação da concentração plasmática em cães. Nestes testes, observou-se que a formulação desenvolvida antecipou o t_{max} em relação a uma formulação comparativa.

O WO2010061846 (2010) [74] também se refere a comprimidos orodispersíveis, possuindo como desempenho funcional sua produção simples, possuir uma dureza maior que 40N e uma desintegração na cavidade bucal de cerca de 30 segundos. Os comprimidos são feitos pelo processo de granulação úmida, também envolvendo a produção de dois grânulos: o primeiro contendo AVN, manitol e acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose; e o segundo grânulo contendo ácido fumárico, etil celulose e estearato de cálcio. Posteriormente, ambos os grânulos foram misturados com crospovidona, aspartame e estearato de magnésio. A mistura foi então colocada em uma máquina compressora rotativa (punção: 7,5mm e pressão: 600kg), para a produção dos comprimidos orodispersíveis.

O WO2015176008 (2015) [29] descreve um comprimido orodispersível de AVN que visa melhorar a absorção, por meio de uma escolha de excipientes, particularmente um polímero anfifílico, que auxilia na dissolução da AVN e redução da sua precipitação e/ou agregação do composto, para que seja mais bem absorvido no duodeno. Os comprimidos são feitos pelo processo de granulação por compactação por rolos. O processo envolveu misturar metade do polyplasdone XL-10 com pearlitol, hortelã-pimenta, ácido ascórbico, estearato de magnésio, corante verde, Acessulfame K, neotame e AVN. Posteriormente, foi feita a compactação com rolos e tamisação. Na sequência, foi adicionado o restante do poliplasdone XL-10 e do estearato de magnésio, misturados e colocados na máquina compressora para a produção dos comprimidos de dureza de 13,5N e desintegração oral de cerca de 7 segundos.

A KR1383430 (2014) [75] se refere a filmes orodispersíveis de AVN, com um apelo de que é de fácil deglutição e que possuem boa flexibilidade e resistência física, especialmente em relação a resistência à tração, o que facilita o manuseio e a fabricação dos filmes em si. O documento tem foco na produção do agente formador de filme que é uma mistura 1:1 de pululano e amido de ervilha hidroxipropil, preparado em água purificada com agitação de 2000 rpm por 1 hora, até completa dissolução. Posteriormente, o preparado é deixado em descanso por 24h para remoção de bolhas e, em seguida, secagem a 80°C para formação de um filme uniforme de 300 μ m. Para

a preparação do filme com o fármaco foi utilizado 75,5% de AVN para 20,0% do agente formador de filme.

O CN104739809 (2015) [76] tem foco no desenvolvimento de um filme orodispersível capaz de receber grandes quantidades de AVN, com bons aspectos de fabricação, palatabilidade e resistência física. Nesse documento, o agente formador de filme é hidroxipropilmetilcelulose e hidroxipropilcelulose. O processo de produção do filme envolve: a obtenção de um pó homogêneo com o agente formador de filme, o fármaco e um flavorizante; obtenção de uma solução com o plastificante e um tensoativo, envolvendo etapa de aquecimento de 60 a 80°C; mistura do pó com a solução obtida e homogeneização por 5 a 10 minutos; remoção de bolhas de ar da mistura obtida por meio do vácuo; secagem à temperatura de 50 a 60°C; e cortes dos filmes no tamanho desejado.

O CN104248625 (2014) [15] se refere a um pó efervescente contendo AVN que visa melhorar a sua dissolução. Em um exemplo, a formulação apresenta: AVN, ácido cítrico, bicarbonato de sódio, goma xantana, manitol, sucralose, talco, aromatizante (laranja) e corante (limão amarelo), sendo que na ocasião do documento é apresentado um delineamento experimental entre o manitol e o ácido, com os demais ingredientes fixos. A FFSO é preparada pelo processo de granulação úmida com solução de etanol (70% v/v).

A análise das PF como fonte de informações para as FFSO permitiu observar que, na verdade, os documentos possuem muito mais informação do que foi aqui descrito, por exemplo, eles descrevem as quantidades de cada um dos excipientes utilizados, algo que é particularmente relevante para se ter um direcionamento em relação às proporções de cada excipiente. Um outro exemplo é o fato de esses documentos revelarem métodos para quantificação da AVN, o que é de extrema relevância para a análise do teor do fármaco, especialmente porque esse é um atributo de qualidade obrigatório para as FFSO. Além disso, muitas vezes é desafiador desenvolver um método de quantificação para certos fármacos. O Quadro 2.4, resume algumas das informações identificadas sobre métodos de dissolução e quantificação para a AVN descritos nas PF.

Quadro 2.4 – Técnicas de dissolução e quantificação de formas farmacêuticas sólidas contendo AVN descrita nas PF

| FFSO | Ensaio de Dissolução | Método de Quantificação | Ref. |
|------|--|--|---------|
| CP | - Aparato 2 (pás); - Rotação 50 rpm; e - Meio água (900 mL). | Espectrofotometria - λ 295 e 450 nm | [26,37] |
| CP | - Aparato 2 (pás); - Rotação 50 rpm; e - Meio HCL (0,1M) (900 mL). | Cromatografia Líquida - Coluna: Octadecilsilano ligados à sílica - Fase móvel: Fosfato de trietilamina 0,05 M (pH 3,0 ajustado com ácido fosfórico), Metanol e Acetonitrila na Razão de 58:25:17 - λ 266 nm | [45] |
| CP | - Aparato 2 (pás), - Rotação 50 rpm - Meios: HCL (0,1M); tampão acetado (pH 4,5); tampão fosfato (pH 6,8); e água; | Espectrofotometria: - λ 295 e 450 nm | [73] |
| ODT | - Aparato 2 (pás) - Rotação 75 rpm - Meios: pH 1,2 (HCl); pH 4,0 (tampão acetato); pH 6.8 (tampão fosfato); pH 6.8 (tampão fosfato) + 0,1% SDS; pH 6.8 (tampão fosfato) + 0,2% SDS; Água | - | [65] |

(Continua)

(Continuação)

| | | | |
|------------|---|---|------|
| ODT | - | Cromatografia Líquida - Coluna Analítica: SupelcoKromasil C8, 4,6 mm x 250 mm, tamanho de partícula 5 μm - Volume de injeção de ensaio: 20 μl - Volume de injeção de estabilidade em estoque, 0,5 μl - Taxa de fluxo da fase móvel, 1,00 ml/minuto - Temperatura de coluna, 30°C - λ 246 nm - Comprimento da trilha celular de fluxo, 10 mm - Tempo de interrupção: 30 min - Fase móvel: solução tampão KH_2PO_4 (0,1M) em diferentes faixas de pH (de 1,0 a 12,0) | [29] |
| PÓ EFEV | - Método de Pás, - Rotação 50 rpm - Meio de água (900 mL) a 37°C $\pm 0,5^\circ\text{C}$ | Espectrofotometria: - λ 236 nm | [15] |

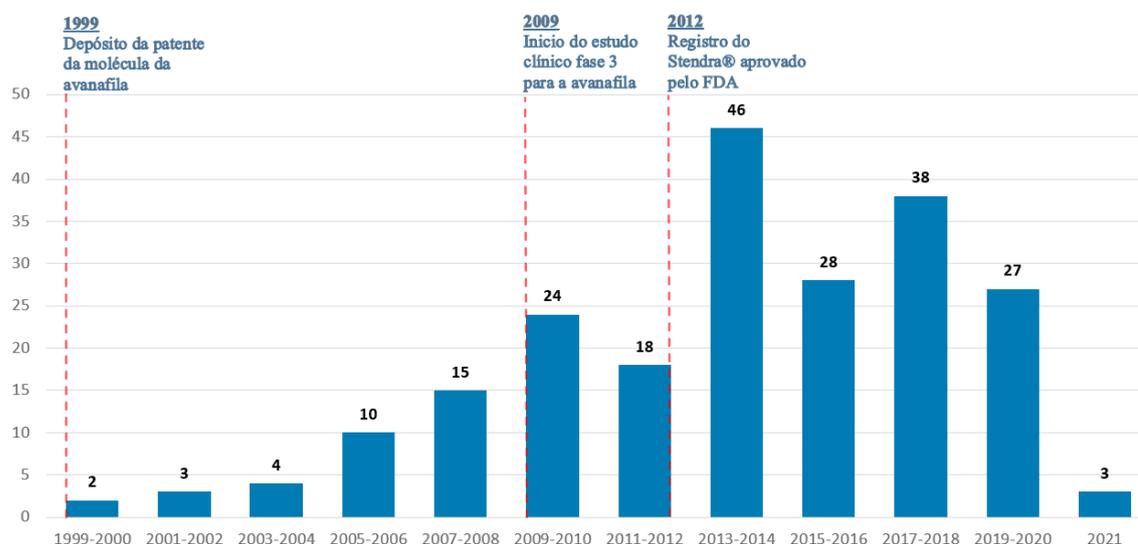
FFSO: forma farmacêutica sólida oral; Ref.: Referência; CP: Comprimido; ODT: Comprimido orodispersível; Pó EFEV: Pó efervescente; λ : comprimento de onda de detecção; -: Não revelado pelo documento; SDS: Dodecil Sulfato de Sódio. Fonte: elaboração própria do autor.

Por outro lado, é importante destacar que especificamente em relação aos métodos de quantificação, a RLA também foi percebida como uma importante fonte de informação. No caso, Darwish, Soliman e Abdel-Razeq (2019) [34] e Tokey, Shareena e Chindarkar (2022) [36] descrevem metodologias de espectrofotometria para a quantificação de FFSO comerciais contendo AVN, Abdel-Roof *et al.* (2020) [77] descrevem técnicas de espectrofluorescência para quantificação de AVN. Além de outras referências da RLA terem trazido informações sobre a quantificação de impurezas da AVN ou de seus produtos de degradação [19,20,35,40], o que é particularmente fundamental para alcançar alto rigor na qualidade farmacêutica.

2.3.4 Cenário patentário brasileiro para a Avanafila

Foram identificadas um total de 218 referências de patentes contemplando a AVN no mundo. E, quando analisada a distribuição dos depósitos das prioridades³ desses documentos ao longo dos anos de 1999 a 2021, observou-se uma tendência de crescimento com o passar do tempo e um aumento expressivo após o ano de 2012, que foi o ano que houve o marco regulatório da aprovação do registro do medicamento Stendra®, pelo FDA (Figura 2.5).

Figura 2.5 – Gráfico da quantidade de primeiros depósitos (prioridade) dos pedidos de patentes identificados para o fármaco AVN no mundo (n=218), ao longo dos anos de 1999 a 2021, com a apresentação de três marcos temporais.



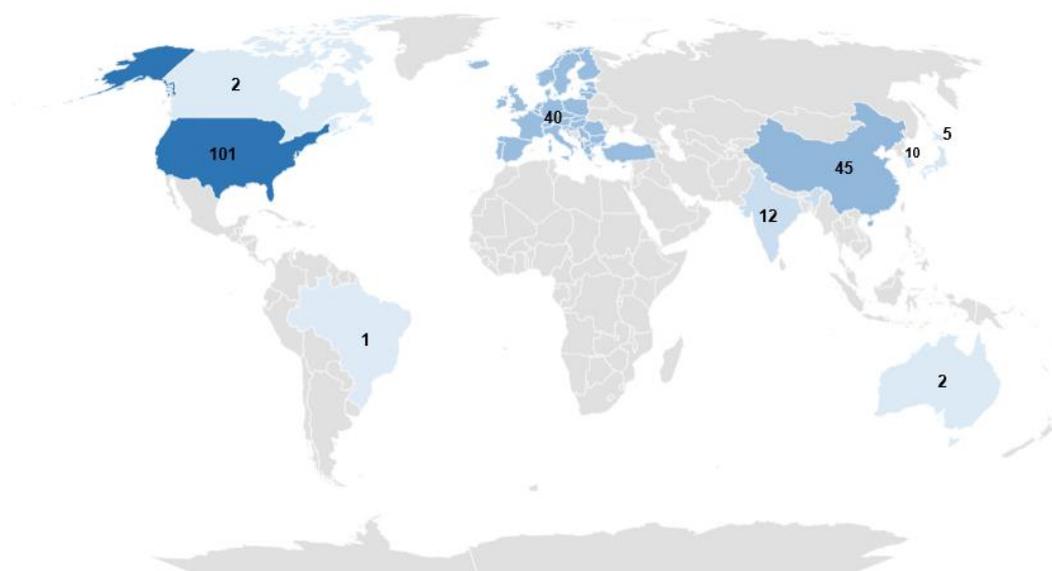
Fonte: elaboração própria do autor.

Em consulta à base de dados da 34ª edição do Orange Book (2014) [78] foi possível observar que o medicamento Stendra® teve seu registro associado às patentes US6656935 (2003) [79] e US7501409 (2009) [80], que foram identificadas nas buscas deste capítulo. A US6656935 (2003) [79] reivindica, entre outros compostos, a molécula da AVN e a US7501409 (2009) [80] (discutida no tópico 3.3 como WO2002020058 (2002) [37]) se refere a um comprimido de liberação imediata de AVN.

³ A "prioridade", também entendido como "prioridade unionista", refere-se ao primeiro pedido de patente depositado em um dos países membros da Convenção da União de Paris (CUP), que servirá de base para depósitos subsequentes relacionados à mesma matéria, efetuados pelo mesmo depositantes.

Quando consultada a origem da prioridade desse total de referências, foi notado que 46,3% (n=101) tiveram origem nos Estados Unidos da América, 20,6% (n=45) na China, 18,3% (n=40) na Organização Europeia de Patentes⁴, 5,5% (n=12) na Índia, 4,6% (n=10) na República da Coreia, 2,3% (n=5) no Japão, 0,9% (n=2) na Austrália, 0,9% (n=2) no Canadá e 0,5% (n=1) no Brasil (Figura 2.6). Entre eles, a China se destacou por possuir o maior número de documentos reivindicando aspectos associados à síntese da AVN, processo de purificação, estado sólido ou outros aspectos do insumo farmacêutico ativo. Em relação aos demais países, observou-se um número maior de documentos relativos às formulações farmacêuticas, métodos de tratamento e associações de fármacos.

Figura 2.6 – Representação da origem das prioridades para as referências de patentes identificadas no mundo para a Avanafila (n=218).



Fonte: elaboração própria do autor.

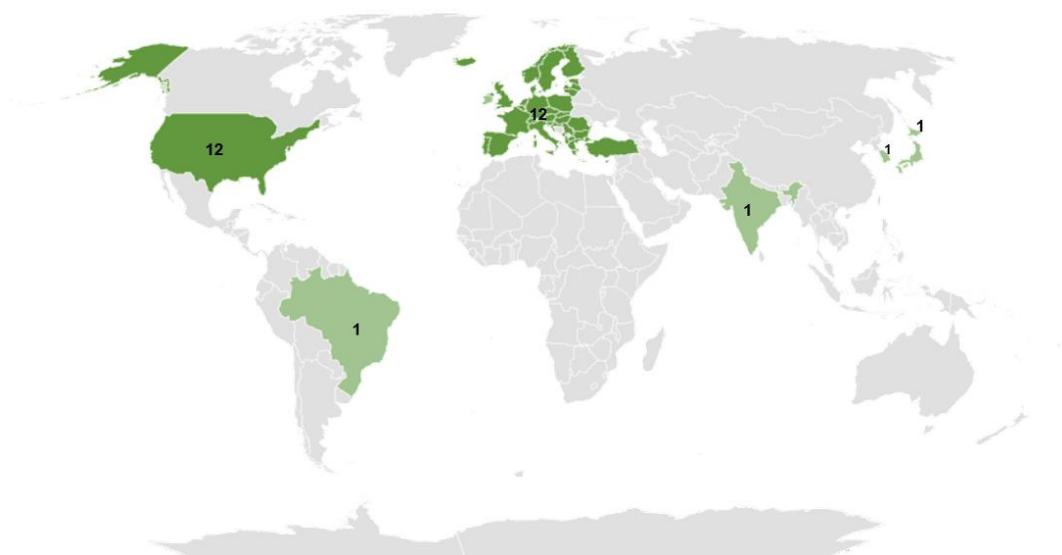
No que se refere ao Brasil, foi notado que das 218 referências, apenas 28 (12,8%) delas foram identificadas com depósitos de pedidos de patentes brasileiros, cujos países de origem das tecnologias são mostrados na Figura 2.7. Essa informação concorda com os indicadores da Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI) dos anos de 2016 a 2021 que, de maneira geral, revelam que existem menos

⁴ A Organização Europeia de Patentes é uma organização intergovernamental, atualmente contemplando 39 estados membros, criada com base na Convenção Europeia de Patentes para fortalecer os estados da Europa em matéria de proteção de invenções.

depósitos de pedidos de patentes em países emergentes, como o Brasil, do que em países desenvolvidos, como os Estados Unidos e países membros da EPO.

Com base nessa diferença de documentos, no contexto da AVN é possível então dizer que, com base no princípio da territorialidade das patentes, no Brasil há mais patentes em Domínio Público do que comparado a outros países como, por exemplo, os Estados Unidos da América ou aqueles que fazem parte da Organização Europeia de Patentes. Portanto, quem deseja desenvolver um medicamento contendo AVN no Brasil, possui maior liberdade para utilizar as PF como guia no P&D de medicamentos com fins comerciais, do que alguém de um país desenvolvido.

Figura 2.7 – Representação da origem das prioridades para as referências de patentes identificadas no Brasil para a Avanafila (n=28).



Fonte: elaboração própria do autor.

Adicionalmente, em relação aos documentos depositados no Brasil, apenas um deles tem um depositante residente do próprio país, que se refere ao próprio inventor, isto é, uma pessoa física, não associada a nenhuma empresa. Todas as demais tecnologias identificadas no Brasil foram depositadas por indústrias farmacêuticas multinacionais, a qual se destaca a Bayer, por possuir 5 depósitos (Quadro 2.5).

Mesmo com poucos depósitos de pedidos de patentes associados a AVN no Brasil, ainda foi observado que a maioria dos documentos depositados no país estão inativos, seja por conta de rejeições do Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(INPI) ou por abandono do próprio depositante. De modo que, existem apenas 7 documentos ativos no país, conforme pode ser visto no Quadro 2.5.

Quadro 2.5 – Documentos de patentes depositados no Brasil associados a Avanafila

| Documento (Depositante) | Depósito | Status | Escopo |
|------------------------------------|------------|----------------------|---|
| PI 0014526-2 (2002) [81] | 13/09/2000 | Inativo | Composto cíclico de 6 elementos contendo nitrogênio aromático. |
| PI 0606322-5 (2009) [82] | 05/01/2006 | Inativo | Formulação intravenosa contendo um inibidor da PDE-5 |
| PI 0607402-2 (2009) [83] | 16/02/2006 | Inativo | Uso de um inibidor da PDE7 para tratamento de dor neuropática. |
| PI 0610498-3 (2010) [84] | 12/04/2006 | Inativo | Uso de um composto (que pode ser em associação com a AVN para tratamento de hipertensão pulmonar. |
| PI 0616633-4 (2011) [85] | 16/09/2006 | Inativo | Uso de Inibidores da PDE para o tratamento de transtornos urológicos. |
| PI 0620234-9 (2011) [86] | 19/12/2006 | Inativo | Associação de um inibidor da PDE-5 e um antagonista muscarínico para o tratamento de sintomas do trato urinário inferior. |
| PI 0716134-4 (2013) [87] | 04/09/2007 | Inativo | Associação de compostos (inclui a AVN) para o tratamento da diabetes de mellitus. |
| PI 0811581-8 (2014) [88] | 29/04/2008 | Inativo | Estimuladores de SGC, ativadores de SGC e combinações para o tratamento de distúrbios urológicos. |
| PI 0813516-9 (2014) [89] | 17/07/2008 | Inativo | Tratamento de Distúrbios proliferativos de Células B. |
| PI 1006869-4 (2016) [90] | 07/01/2010 | Inativo | Estimuladores da SGC ou ativadores da SGC em combinação com inibidores da PDE5 para o tratamento de disfunção erétil. |
| BR 11 2012 029826 7 (2017) [91] | 24/05/2011 | Inativo | Uso de estimuladores SGC, de forma isolada ou em combinação com inibidores da PDE-5 para o tratamento de esclerose sistêmica. |
| BR 11 2013 019335 2 (2020) [92] | 03/02/2012 | Ativo (Concedido) | Composição para o tratamento da fibrose cística compreendendo associação de compostos (inclui AVN) |

(Continua)

(Continuação)

| | | | |
|-------------------------------------|------------|----------------------|---|
| BR 11 2013 000133 0 (2013) [93] | 05/07/2011 | Inativo | Composição de liberação sustentada e retardada que contém dapoxetina. |
| BR 11 2014 003052 9 (2017) [94] | 08/08/2012 | Inativo | Associação de ingredientes para administração no pulmão por inalação. |
| BR 11 2015 010947 0 (2018) [95] | 13/11/2013 | Inativo | Composição efetiva para aumentar o metabolismo energético compreendendo um inibidor da PDE-5, leucina e/ou um metabólito da leucina. |
| BR 11 2014 025238 6 (2017) [96] | 05/04/2013 | Inativo | Composição de redução de vasoatividade. |
| BR 11 2015 026286 4 (2017) [97] | 18/04/2014 | Inativo | Método para tratar uma distrofia muscular. |
| BR 11 2016 019778 0 (2017) [98] | 27/02/2015 | Inativo | Composições e Métodos para a redução ou prevenção da esteatose hepática. |
| BR 11 2016 026667 6 (2017) [99] | 15/05/2015 | Inativo | Comprimido oralmente desintegrante para administração de avanafil, métodos associados de fabricação e uso de um inibidor da PDE V. |
| BR 11 2017 014914 1 (2018) [100] | 08/01/2016 | Ativo (Em exame) | Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma combinação de tacrolimus e um segundo agente ativo para a fabricação de um medicamento para tratamento ou prevenção de hipertensão pulmonar. |
| BR 11 2017 014616 9 (2018) [101] | 21/01/2016 | Inativo | Imunotoxina para o uso no tratamento da leishmaniose (reivindicação prevê uma associação com AVN). |
| BR 10 2015 020720 4 (2017) [102] | 27/08/2015 | Inativo | Composição hidrofílica, biodêntica, biodegradável, à base de um inibidor da PDE-5. |
| BR 11 2019 012251 6 (2019) [103] | 14/12/2017 | Ativo (Em exame) | Método para tratar hipertensão pulmonar, compreendendo pelo menos um vasodilatador, que pode ser do grupo dos inibidores da PDE-5. |
| BR 11 2019 023101 3 (2020) [104] | 08/05/2018 | Ativo (Concedido) | Composição para tratar ou melhorar sintomas da bradicardia ou doenças cardiovasculares compreendendo inibidor da PDE-5 ou antagonista do receptor adenosina e outros compostos. |

(Continua)

(Continuação)

| | | | |
|-------------------------------------|------------|-----------------------------|---|
| BR 11 2020 012986 0 (2020) [105] | 24/12/2018 | Inativo | Formulações líquidas orais para inibidores da PDE-5. |
| BR 11 2020 021457 4 (2021) [106] | 24/04/2019 | Ativo (Aguardando Exame) | Aparelho acessório de inalador. |
| BR 11 2021 001950 2 (2021) [107] | 31/07/2019 | Ativo (Aguardando Exame) | Inibidores de PDE-5 liberadores de óxido nítrico. |
| BR 11 2022 019223 1 (2022) [108] | 31/07/2019 | Ativo (Aguardando Exame) | Formulação de complexo de inclusão em ciclodextrina compreendendo uma série de inclusões de diferentes compostos. |

AVN: Avanafila; Fonte: Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), dados coletados em 06/02/2023.

Em relação aos documentos identificados na 34ª edição do Orange Book (2014) [78], foi notado que a US6656935 (2003) [79] foi depositada no Brasil (PI 0014526-2 (2002) [81]) e atualmente está extinta, portanto, sua matéria é objeto de domínio público no país. Sobre a US7501409 (2009) [80] foi observado que este pedido não teve um correspondente depositado no Brasil e, conseqüentemente, sua matéria também é objeto de domínio público.

No Brasil, a Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, de modo que, para a verificação da liberdade de exploração comercial de um produto farmacêutico, é essencial considerar a LPI, especialmente em seus art. 41 e 42 [109]. O art. 41 define que a extensão da proteção conferida por uma patente é determinada pelo teor das reivindicações, interpretado com base no relatório descritivo e nos desenhos. Já o art. 42 define que a patente confere ao seu titular o direito de impedir terceiros, sem o seu consentimento, de produzir, usar, colocar à venda, vender ou importar com estes propósitos o produto objeto de patente, processo ou produto obtido diretamente por processo patentado. Ou seja, são os art. 41 e 42 da LPI que definem quais são os direitos de exclusividade do titular e o tamanho do escopo de proteção patentado.

Com base nessas observações, é possível analisar se alguma das patentes ativas no Brasil, conforme consta no Quadro 2.5, são barreiras impeditivas ao desenvolvimento de uma FFSO contendo AVN para o tratamento da disfunção erétil. Consultando o quadro reivindicatório e o relatório descritivo de cada um desses documentos, foi possível perceber que seus escopos de proteção não protegem

aspectos relacionados ao desenvolvimento de um medicamento contendo AVN no Brasil para o tratamento da disfunção erétil, tal como o medicamento Spedra®. Portanto, no Brasil se encontra um cenário bem favorável à comercialização de uma FFSO de AVN, em termos de risco de infração de patentes.

2.4 Conclusão

Este capítulo conclui que as PF, no contexto da AVN, devem ser usadas como fonte de informação para o desenvolvimento racional de FFSO, demonstrando que as PF carregam informações válidas, na perspectiva da RLA, para aspectos físico-químicos, biofarmacêuticas do fármaco, bem como o estado do paciente que fará uso do medicamento. Estas informações são determinantes para o desenho da formulação satisfatória, no sentido de que permitem o reconhecimento prévio de desafios técnicos que precisam ser contornados para mitigar os riscos de desenvolver um produto com falta ou inconsistências em alcançar os PQAP especificados dentro do conceito de QbD. Em diferentes exemplos, este capítulo pontuou que, com base nas PF, o formulador pode antecipar um desafio técnico e se preparar para superá-los por meio de tecnologias que já são bem consolidadas na área farmacêutica.

Além disso, este capítulo também conclui que as PF são capazes de conter informações exclusivas, em relação à RLA. Por exemplo, o fato de a AVN existir em um estado sólido amorfo e possuir um sabor amargo foi revelado apenas nas PF. Outro caso discutido foi o impacto do pH do estômago do paciente na absorção da AVN. No entanto, o caso mais relevante refere-se à FFSO de AVN, no qual apenas as PF foram capazes de revelar informações sobre esse contexto, que é fundamental para a descoberta e geração de atributos do PQAP para o produto que deseja desenvolver dentro do conceito de QbD.

Foi possível também apresentar um compilado de informações coletadas da literatura científica e patentária, que podem ser utilizadas por aqueles que desejam produzir e comercializar a AVN no Brasil, já que esse fármaco ainda não foi introduzido no mercado brasileiro. Além disso, no que diz respeito ao cenário patentário brasileiro associado ao fármaco, foram encontrados 7 documentos ativos, que não reivindicam conceitos associados a uma FFSO de AVN. E, este fato levou à conclusão que no Brasil existe um cenário favorável para explorar uma FFSO de AVN em termos de risco de infração de patentes.

2.5 Referências⁵

- [1] BRAGA, Edimilson Junqueira; SOUZA, Allan Ribeiro de; SOARES, Pedro Leal de Lima; RODRIGUES, Ricardo Carvalho. The role of specification in patent applications: a comparative study on sufficiency of disclosure. **World Patent Information**, [S.L.], v. 53, p. 58-65, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wpi.2018.05.008>.
- [2] ALHUSBAN, Farhan A.; EL-SHAER, Amr M.; JONES, Rhys J.; MOHAMMED, Afzal R.. Recent Patents and Trends in Orally Disintegrating Tablets. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 178-197, 1 nov. 2010. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221110793237574>.
- [3] STERNITZKE, Christian. An exploratory analysis of patent fencing in pharmaceuticals: the case of pde5 inhibitors. **Research Policy**, [S.L.], v. 42, n. 2, p. 542-551, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.respol.2012.11.003>.
- [4] QIU, Yihong; CHEN, Yisheng; Zhang, Geoff G. G.; YU, Lawrence; Mantri, Rao V. **Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice**. 2. ed. London: Elsevier, 2016. ISBN: 978-0-12-802447-8.
- [5] MITTAL, Bhavishya. **How to Develop Robust Solid Oral Dosage Forms: From Conception to Post-Approval**. London: Elsevier, 2017. ISBN: 978-0-12-804731-6.
- [6] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. **Mission. Harmonisation for Better Health**. Disponível em: <https://www.ich.org/page/mission>. Acesso em: 16 abr. 2022.
- [7] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION Q8(R2), 2009. **ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8(R2)**. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf. Acesso em: 08 abr. 2022.
- [8] AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin, M. G.. **Aulton's Pharmaceuticals: The Design and Manufacture of Medicines**. 5. ed. London: Elsevier, 2017. ISBN 978-0-7020-7005-1
- [9] PARK, Hyun Jun; KIM, Sae Woong; KIM, Je Jong; LEE, Sung Won; PAICK, Jae Seung; AHN, Tae Young; PARK, Kwangsung; PARK, Jong Kwan; PARK, Nam Cheol. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multi-Center Therapeutic Confirmatory Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Avanafil in Korean Patients with Erectile Dysfunction. **Journal Of Korean Medical Science**, [S.L.], v. 32, n. 6, p. 1016, 2017. Korean Academy of Medical Sciences. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2017.32.6.1016>.
- [10] BERGES, Richard; SCHREMMER, Dieter; LIMBERG, Roger. Avanafil zur Therapie der erektilen Dysfunktion in der Praxis. **Mmw - Fortschritte Der Medizin**, [S.L.], v. 159, n. 5, p. 16-21, jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s15006-017-9804-1>.

⁵ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

[11] GARDOUH, Ahmed R.; ELHUSSEINY, Sameh; GAD, Shadeed. Mixed Avanafil and Dapoxetine Hydrochloride cyclodextrin nano-sponges: preparation, in-vitro characterization, and bioavailability determination. **Journal Of Drug Delivery Science And Technology**, [S.L.], v. 68, p. 103100, fev. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103100>.

[12] LOMBARDO, Riccardo; TEMA, Giorgia; NUNZIO, Cosimo de. Phosphodiesterases 5 Inhibitors and Erectile Dysfunction Recovery after Pelvic Surgery: future perspectives for new drugs and new formulations. **Current Drug Targets**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 31-37, 31 dez. 2020. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1389450121666200925145347>.

[13] MAGAZZINI, Laura; PAMMOLLI, Fabio; RICCABONI, Massimo; ROSSI, Maria Alessandra. Patent disclosure and R&D competition in pharmaceuticals. **Economics Of Innovation And New Technology**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 467-486, jul. 2009. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10438590802547183>.

[14] GOKHALE, Pratibha; KANNAN, Sudha. Retrieving Patents: an overview for pharmaceutical industry. **Desidoc Journal Of Library & Information Technology**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 220-227, 1 maio 2012. Defence Scientific Information and Documentation Centre. <http://dx.doi.org/10.14429/djlit.32.3.2378>.

[15] YI, Chongqin. *et al.* **Avanafil effervescent dry suspension and preparation method thereof**. Titular: Univ Peking Founder Group CO. CN104248625. Depósito: 25 jun. 2013. Concessão: 31 dez. 2014

[16] YAN, Jie; LI, Xuan. **Avanafil pharmaceutical composition**. Depositante: Tianjin Hankang Pharmaceutical Biotechnology Co LTD. CN104644579. Depósito: 25 nov. 2013.

[17] LI, Jinmei; CHEN, Jiamei; LU, Tongbu. **Avanafil-citric acid eutectic crystal and preparation method therefor**. Depositante: Univ Sun Yat Sen. CN106866638. Depósito: 23 mar. 2017.

[18] ZHU, Haibei; WANG, Ziyou; LI Zhipeng; ZENG Tao. **Method for preparing avanafil raw material medicine**. Depositante: Kpc Pharmaceuticals Inc. CN106496201. Depósito: 31 out. 2016.

[19] PEDDI, Pavani; RAJESWARI, Raja; GANJI, Ramana Reddy. Development and validation of stability indicating HPLC method for estimation of related substances in Avanafil. **Indo American Journal Of Pharmaceutical Research**, [S. L.], p. 8318-8329, 2017.

[20] CAN, Nafiz. Development of Validated and Stability-Indicating LC-DAD and LC-MS/MS Methods for Determination of Avanafil in Pharmaceutical Preparations and Identification of a Novel Degradation Product by LCMS-IT-TOF. **Molecules**, [S.L.], v. 23, n. 7, p. 1771, 19 jul. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules23071771>.

[21] HOSNY, Khaled M.; AHMED, Osama A.A.; FAHMY, Usama A.; ALKHALIDI, Hala M.. Nanovesicular systems loaded with a recently approved second generation type-5 phosphodiesterase inhibitor (avanafil): i. plackett-burman screening and characterization. **Journal Of Drug Delivery Science And Technology**, [S.L.], v. 43, p. 154-159, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2017.10.009>.

[22] OLIVEIRA, Ivan Pires de; LESCANO, Caroline Honaiser; NUCCI, Gilberto de. In Silico Mapping of Essential Residues in the Catalytic Domain of PDE5 Responsible for Stabilization of Its Commercial Inhibitors. **Scientia Pharmaceutica**, [S.L.], v. 87, n. 4, p. 29, 1 nov. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/scipharm87040029>.

[23] AHMED, Osama A.A.; BADR-ELDIN, Shaimaa M.. Development of an optimized avanafil-loaded invasomal transdermal film: ex vivo skin permeation and in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 570, p. 118657, out. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118657>.

[24] TIWARI, Shashank. Comparative Review on Avanafil vs Tadalafil vs Sildenafil Tablet. **Journal Of Pharmaceutical Sciences and Research**, [S. L], v. 12, n. 5, p. 598-601, 2020. Disponível em: <https://www.jpsr.pharmainfo.in/Documents/Volumes/vol12issue05/jpsr12052001.pdf>. Acesso em: 23 maio 2023.

[25] YOUMAO, Qi. **Pyrrolidyl pyrimidine methanesulfonamide derivatives and preparation method thereof**. Depositante: Youmao Qi. CN101798301. Depósito: 13 abr. 2010.

[26] SUGIMOTO, Masaaki. *et al.* **Tablets quickly disintegrated in oral cavity**. Depositante: Tanabe Seiyaku CO. WO2002064119. Depósito: 12 fev. 2002.

[27] CIFTER, Umit; TURKYLMAZ, Ali; MUTLU, Onur. **Novel orally administered pharmaceutical formulations**. Depositante: Sanovel Ilac Sanayi Ve Ticaret. WO2014027975. Depósito: 13 ago. 2013.

[28] WANG, Liqiang. **Composition for impotence and premature ejaculation**. Depositante: WANG, Liqiang. CN103340869. Depósito: 28 jun 2013. Concessão: 09 out. 2013.

[29] BROMAN, Calvin Theodore; SHEU, Eric. **Orally disintegrating dosage form for administration of avanafil, and associated methods of manufacture and use**. Depositante: Vivus Inc. WO2015176008. Depósito: 15 mai. 2015.

[30] MA, Lihong; LIU, Xiaoming; QI, Yaqing. **Preparation method of preparation for treatment of erectile dysfunction**. Depositante: Beijing Shenlanhai Biology Medicine Tech CO. CN106309386. Depósito: 16 jun. 2015.

[31] AHMED, Osama A. A.; BADR-ELDIN, Shaimaa, M.. **Development of an optimized avanafil-loaded invasomal transdermal film**. Depositante: Univ King Abdulaziz. US10751294. Depósito: 6 nov 2019. Concessão: 25 ago. 2020.

[32] EL-SAY, Khalid M. et al. **Transfersome-containing transdermal film formulations and methods of use**. Depositante: Univ King Abdulaziz. US11185513. Depósito: 7 mai 2021. Concessão: 30 nov. 2021.

[33] SOLIMAN, Kareem Abubakr; IBRAHIM, Howida Kamal; GHORAB, Mahmoud Mohammed. Effects of different combinations of nanocrystallization technologies on avanafil nanoparticles: in vitro , in vivo and stability evaluation. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 517, n. 1-2, p. 148-156, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.012>.

[34] DARWISH, Manal K.; SOLIMAN, Marwa M.; ABDEL-RAZEQ, Sawsan A.. Validated Stability Indicating HPTLC and UV-Spectrophotometric Techniques for the Determination of Avanafil. **Asian Journal Of Chemical Sciences**, [S.L.], p. 1-16, 21 dez. 2019. Sciedomain International. <http://dx.doi.org/10.9734/ajocs/2019/v6i419005>.

[35] MITAL, Patel; CHARMY, Kothari; VIVEK, Vyas. An innovative impurity profiling of Avanafil using LC and LC-MS/MS with in-silico toxicity prediction. **Arabian Journal Of Chemistry**, [S.L.], v. 13, n. 8, p. 6493-6509, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.06.007>.

[36] TOKEY, Akhilesh S.; SHAREENA, Gadde; CHINDARKAR, Sanika S.. Development and validation of uv spectroscopic method for estimation of Avanafil in tablet dosage form. **European Journal Of Biomedical And Pharmaceutical Sciences**, [S. L], v. 9, n. 4, p. 289-293, 2022. Disponível em: https://storage.googleapis.com/journal-uploads/ejbps/article_issue/volume_9_april_issue_4/1648720202.pdf. Acesso em: 23 maio 2023.

[37] MURAKAMI, Hideki; TAKEBE, Shoji. **Preparations for oral administration**. Depositante: Tanabe Seiyaku Co. WO2002020058. Depósito: 09 set 2001.

[38] WEERS, Jeffrey. *et al.* **Methods and compositions for treatment of pulmonary hypertension and other lung disorders**. Depositante: Respira Therapeutics Inc. WO2018112258. Depósito: 14 dez. 2017.

[39] DOCHERTY, John.; BUNKA, Christopher Andrew. **Enhancement of delivery of lipophilic active agents across the blood-brain barrier and methods for treating central nervous system disorders**. Depositante: Poviva Tea LLC. WO2019245639. Depósito: 16 Abr. 2019.

[40] KUMAR, Nitin; SANGEETHA, D.; KALYANRAMAN, L.; SAINATH, K.. Stability-Indicating HPLC Method for Simultaneous Determination of Degradation Products and Process-Related Impurities of Avanafil in Avanafil Tablets. *Acta Chromatographica*, [S.L.], p. 1-6, 15 set. 2017. Akademiai Kiado Zrt.. <http://dx.doi.org/10.1556/1326.2017.00116>.

[41] YAMADA, Koichiro. *et al.* **Aromatic Nitrogenous Six-membered Ring Compounds**. Depositante: Tenabe Seiyaku Co. WO2001019802. Depósito: 13 set 2000.

[42] YI, Chongqin. *et al.* **Amorphous form of avanafil, preparation method of, application and medicine composition of amorphous form of avanafil.** Depositante: Univ Peking Founder Group Co. CN104628707. Depósito: 13 nov. 2013.

[43] PARTHASARADHI, Reddy Bandi. *et al.* **Polymorphs of Avanafil.** Depositante: Hetero Research Foundation. WO2014174529. Depósito: 22 abr. 2014.

[44] THIRUMALAI, Rajan Srinivasan; ESWARAI AH, Sajja; SATYANARAYANA, Komati. **Process for the preparation of (s)-4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-2-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]-n-(2-pyrimidinyl methyl-5-pyrimidine carboxamide.** Depositante: Msn lab private Ltd. WO2015001567. Depósito: 30 jun 2014.

[45] YI, Chongqin. *et al.* **Avanaphil crystal form as well as preparation method, application and pharmaceutical composition thereof.** Depositante: Univ Peking Founder Group Co. CN104628708. Depósito: 13 nov 2013.

[46] GAO, Dalong. *et al.* Preparation method of 4-[(3-chlorine-4-methoxyl benzyl) amino]-2-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidyl]-pyrimidine-5-nonanoic acid-ethyl ester. Depositante: Qilu Tianhe Pharmaceutical Co. CN104356115. Depósito: 21 nov 2014. Concessão: 24 ago. 2016.

[47] LI, Guangyun; WANG, Jingmei; LYU, Zhitao. **Refining method for avanafil.** Depositante: Shandong Chengchuang Pharmaceutical R&D CO. CN106336401. Depósito: 15 jul 2015. Concessão: 28 mai. 2019.

[48] KURAKULA, Mallesh; N., Raghavendra Naveen; PATEL, Bhaumik; MANNE, Ravi; PATEL, Devang B.. Preparation, Optimization and Evaluation of Chitosan-Based Avanafil Nanocomplex Utilizing Antioxidants for Enhanced Neuroprotective Effect on PC12 Cells. **Gels**, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 96, 16 jul. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/gels7030096>.

[49] XU, Xuenong. **Preparation method of Avanafil.** Depositante: Suzhou Mingrui Medical Technology CO. CN103254179. Depósito: 23 mai 2013. Concessão: 10 nov. 2014.

[50] XU, Xuenong. **Preparation method of Avanafil.** Depositante: Suzhou Mingrui Medical Technology CO. CN103254180. Depósito: 23 mai 2013. 23 jul. 2014.

[51] XU, Xuenong. **Method for preparing avanafil.** Depositante: SUZHOU MINGRUI MEDICAL TECHNOLOGY CO. CN103265534. Depósito: 23 mai 2013. Concessão: 23 jul. 2014.

[52] XU, Xuenong. **Avanafil preparation method.** Depositante: SUZHOU MINGRUI MEDICAL TECHNOLOGY CO. WO2014187273. Depósito: 16 mai 2014.

[53] TURKYILMAZ, Ali; GULAY, Yelken. **Novel effervescent sachet formulations of dapoxetine and a pde5 inhibitor.** Depositante: Sanovel ilac sanayi ve ticaret. WO2014027982. Depósito: 15 ago 2013.

[54] AL-HEJAILI, Omar D. *et al.* Transdermal Film Loaded with Avanafil Ultra-deformable Nanovesicles to Enhance its Percutaneous Absorption and Bioavailability. **Aaps Pharmscitech**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 1-14, 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-021-02195-4>.

[55] VANČIK, Hrvoj. **Basic Organic Chemistry for the Life Sciences**. 2. ed. Zagreb, Croatia: Springer, 2022. ISBN: 978-3-030-92438-6.

[56] HAMED, Rania; AWADALLAH, Areeg; SUNOQROT, Suhair; TARAWNEH, Ola; NAZZAL, Sami; ALBARAGHTHI, Tamadur; SAYYAD, Jihan Al; ABBAS, Aiman. PH-Dependent Solubility and Dissolution Behavior of Carvedilol—Case Example of a Weakly Basic BCS Class II Drug. **Aaps Pharmscitech**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 418-426, 23 jul. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-015-0365-2>.

[57] KUMAR, Manish; PATHADE, Amey D; GUPTA, S Vijayabhaskara; GOYAL, Sanjay; RATH, Debadarshi; THAKRE, Manish; SANMUKHANI, Jayesh; MITTAL, Ravindra. Efficacy and safety of avanafil as compared with sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a randomized, double blind, multicenter clinical trial. **International Journal Of Urology**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 351-359, 26 jan. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/iju.14785>.

[58] LEE, Chang-Kyoo; PARK, Sang-Geun. **Time-delayed sustained release pharmaceutical composition comprising dapoxetine for oral administration**. Depositante: Navipharm Co Ltd. WO2012005500. Depósito: 05 jul. 2011.

[59] YANG, Huxing. *et al.* **Refining method of avanafil**. Depositante: China Union Chempharma Suzhou Co Ltd. CN108690000. Depósito: 29 jun. 2018.

[60] DEROSA, Giuseppe; D'ANGELO, Angela; PRETI, Paola Stefania; MAFFIOLI, Pamela. Evaluation of the Effect on Sexual Performance of a Nutraceutical Combination Containing Alpha Lipoic Acid, Vitis vinifera L. and Ginkgo biloba, Compared to Placebo, Avanafil or a Combination of Nutraceutical Plus Avanafil in Males With Type 2 Diabetes Mellitus With Erectile Dysfunction. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 13, p. 1-8, 7 abr. 2022. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.847240>.

[61] HAO, Cheng. **Pharmaceutical composition for treating male erectile dysfunction and application thereof**. Depositante: Nanjing Anggu Pharmaceutical Technology Co Ltd. CN104706639. Depósito: 24 mar 2015. Concessão: 22 set. 2017.

[62] ROSENBERG, Leon I. **Method of Treating Insomnia**. US20170071945. Depositante: Rosenberg, Leon I. Depósito: 16 set 2016.

[63] CAPRIO, James J. **Compositions and Methods For Treatment Of Erectile Dysfunction**. US20180161284. Depositante: Caprio, James J. Depósito: 16 fev 2017.

[64] RAY, Palmer. **A pharmaceutical composition and method of use of same**. WO2020006606. Depositante: Helium 3 Resources PTY LTD. Depósito: 05 jul 2019.

[65] GE, Depei; QIHUA, Wu. **Avanafil preparation and preparation method thereof**. Depositante: Anhui Lianchuang Pharmaceutical Chemistry Co Ltd. CN104188934. Depósito: 16 set 2014.

[66] LI, Jinze; PENG, Lei; CAO, Dehong; HE, Lujia; LI, Yunxiang; WEI, Qiang. Avanafil for the Treatment of men With Erectile Dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **American Journal Of Men'S Health**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 1-11, out. 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1557988319880764>.

[67] LIAO, Xinyang; QIU, Shi; BAO, Yige; WANG, Wanyu; YANG, Lu; WEI, Qiang. Comparative efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction in diabetic men: a bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. **World Journal Of Urology**, [S.L.], v. 37, n. 6, p. 1061-1074, 6 dez. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-018-2583-1>.

[68] ELKAMSHOUSHI, Abdelaal M.; BADAIE, Noha M.; KABARY, Mohamed G.; OMAR, Shaimaa I.. Evaluation of daily avanafil efficacy in improving the endothelial function in Egyptian males with erectile dysfunction. *Andrologia*, [S.L.], v. 53, n. 1, p. 1-8, 28 out. 2020. **Hindawi Limited**. <http://dx.doi.org/10.1111/and.13833>.

[69] MILETO, Vincent; RIDALL Mark; WINSLOW, Simon. **Rapidly infusing compositions for oral mucosal delivery and methods**. Depositante: Orcosa inc. WO2022104091. Depósito: 12 nov 2021.

[70] AMIDON, Gordon L.; LENNERNÄS, Hans; SHAH, Vinod P.; CRISON, John R.. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 413-420, mar. 1995. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1023/a:1016212804288>.

[71] SHAH, Vinod P.; AMIDON, Gordon L.. G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, and J.R. Crison. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *pharm res* 12, 413::420, 1995.:backstory of bcs. **The Aaps Journal**, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 894-898, 25 jun. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-014-9620-9>.

[72] SPEDRA: Avanafila. Luxembourg: Menarini - Von heyden gmbh, 2021. Bula do Medicamento.

[73] ZHANG, JiuHong. *et al.* **Avanafil tablet and preparation method thereof**. Depositante: Shandong Province Pharmaceutical Sciences. CN105663066. Depósito: 07 abr. 2016.

[74] SUGIMOTO, Masaaki; KITAOKA, Kenichi; SAITO, Yasunori; UEMURA, Katsuji. **Orally rapidly disintegrating tablet, and process for producing same**.

Depositante: Mitsubishi Tanabe Pharma Corp. WO2010061846. Depósito: 25 nov. 2009.

[75] SONG, Dae Kun *et al.* **Composition for Oral Fast Dissolving film and pharmaceutical for Oral Fast Dissolving film containing PDE5 inhibitor drugs.** KR1383430. Depositante: Kwang Dong Pharm Co LTD. Depósito: 26 jan 2012.

[76] WEI, Guo. *et al.* **Water Insoluble Drug's Film Agent Able To Provide High Drug Loading And Preparation Method Thereof.** Depositante: Guangzhou Regenex Corp. CN104739809A. Depósito: 30 dez. 2013.

[77] ABDEL-RAOOF, Ahmed M.; SAID, Ragab A.M.; EMARA, Mohamed S.; EL-DESOUKY, Ebrahim A.; ABDELZAHER, Ahmed M.; HASAN, Mohamed A.; OSMAN, Ayman E.. D-optimal design as a useful tool response surface methodology for the optimization of signals from synchronous fluorescence prior to simultaneous determination of avanafil and tadalafil. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [S.L.], v. 235, p. 118313, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2020.118313>.

[78] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations: The "Orange Book"**. 34 ed. Department of Health and Human Services, U.S, 2014.

[79] YAMADA, Koichiro. *et al.* **Aromatic nitrogen-containing 6-membered cyclic compounds.** US6656935. Titular: Tanabe Seiyaku Co. Depósito: 10 ago. 2001. Concessão: 02 dez. 2003.

[80] HIDEKI, Kobe Murakami; SHOJI, Takatsuki Takebe. **Preparation for oral administration.** US7501409. Titular: Tanabe Seiyaku Co. Depósito: 06 set. 2001. Concessão: 10 mar. 2009.

[81] YAMADA, Koichiro; MATSUKI, Kenji; OMORI, Kenji; KIKKAWA, Kohei. **Compostos cíclicos de seis elementos contendo nitrogênio aromático, composição farmacêutica e uso do mesmo.** PI 0014526-2. Depositante: Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Depósito: 13 set. 2000.

[82] SERNO, Peter; REETZ, Frank; HANING, Helmut. **Formulações Intravenosas de Inibidores de PDE-5.** PI 0606322-5. Depositante: Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft. Depósito: 05 jan. 2006.

[83] KINLOCH, Ross Anderson; COX, Peter; MAW, Graham Nigel. **Uso de inibidores de pde7 para o tratamento de dor neuropática.** PI 0607402-2. Depositante: Pfizer Limited. Depósito: 16 fev. 2006.

[84] HATZELMANN, Armin. *et al.* **Uso de roflumilast, composição farmacêutica, produto de combinação e kit para o tratamento de hipertensão pulmonar.** PI 0610498-3. Depositante: Takeda GMBH. Depósito: 12 abr. 2006.

[85] TINEL, Hanna. *et al.* **Inibidores de pde e combinações dos mesmos para o tratamento de transtornos urológicos.** PI 0616633-4. Depositante: Bayer Schering Pharma AG. Depósito: 19 set. 2006.

[86] MASTRELL, Carl Erik; SUESSERMAN, Michael Allen. **Combinação farmacêutica para o tratamento de luts que compreende um inibidor da PDE5 e um antagonista muscarínico.** PI 0620234-9. Depositante: Pfizer Products INC. Depósito: 19 dez. 2006.

[87] KAUTZ, U. *et al.* **Tratamento de combinação para diabetes mellitus.** PI 0716134-4. Depositante: Nycomed GmbH. Depósito: 04 set. 2007.

[88] SANDER, Peter. *et al.* **Estimuladores de SGC, ativadores de SGC e combinações para o tratamento de distúrbios urológicos.** PI 0811581-8. Depositante: Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft. Depósito: 29 abr. 2008.

[89] LEE, Margaret, S.; RICKLES, Richard. **Tratamento de distúrbios proliferativos de células B.** PI 0813516-9. Depositante: Combinatorx, Incorporated. Depósito: 17 jul. 2008.

[90] STASCH, Johannes-Peter; SANDNER, Peter; BOTTCHEER, Michael-Friedrich. **Estimuladores de SGC ou ativadores da SGC em combinação com inibidores da PDE5 para o tratamento de disfunção erétil.** PI 1006869-4. Depositante: Bayer Schering Pharma AG. Depósito: 07 jan. 2010.

[91] STASCH, Johannes-Peter. *et al.* **Uso de estimuladores SGC, de forma isolada ou em combinação com inibidores de PDE5 para o tratamento da esclerose sistêmica (SSC).** BR 11 2012 029826 7. Depositante: Adverio Pharma GMBH. Depósito: 24 mai. 2011.

[92] FREISSMUTH, Michael. *et al.* **Nova composição, método para aumentar o nível de cAMP em um célula e combinação terapêutica, para o tratamento da fibrose cística.** BR 11 2013 019335 2. Depositante: Scipharm Sàrl. Depósito: 03 fev. 2012.

[93] BR 11 2013 000133 0. **Composição farmacêutica de liberação sustentada e retardada que contém daproxetina para administração oral.** Depositante: Navipharm. Co.,Ltd. Depósito: 05 jul. 2011.

[94] RUECROFT, Graham; PARIKH, Dipesh. **Composições Farmacêuticas.** BR 11 2014 003052 9. Depositante: Prosonix Limited. Depósito: 08 ago. 2012.

[95] ZEMEL, Michael; BAGGET, Brooke; BRUCKBAUER, Antje. **Composições e métodos para aumentar o metabolismo energético.** BR 11 2015 010947 0. Depositante: Nusirt Sciences, INC. Depósito: 13 nov. 2013.

[96] BLUMENSTEIN, Jan. **Processo para reduzir ou prevenir a vasoatividade, composição de redução de vasoatividade útil para reduzir ou prevenir a vasoatividade.** BR 11 2014 025238 6. Depositante: Blumenstein, Jan. Depósito: 05 abr. 2013.

[97] SABHARWAL, Rasna; CHAPLEAU, Mark; FRANKLIN, Richard. **Angiotensinas na Distrofia Muscular**. BR 11 2015 026286 4. Depositante: University of Iowa Research Foundation e Tarix Orphan, LLC. Depósito: 18 abr. 2014.

[98] ZEMEL, Michael; BRUCKBAUER, Antje. **Composições e métodos para a redução ou prevenção de esteatose hepática**. BR 11 2016 019778 0. Depositante: Nusirt Sciences, INC. Depósito: 27 fev. 2015.

[99] BROMAN, Calvin Theodore; SHIE, Eric. **Comprimido oralmente desintegrante para administração de Avanafil, métodos associados de fabricação e uso de um inibidor de PDE V**. BR 11 2016 026667 6. Depositante: Vivus, INC. Depósito: 15 mai. 2015.

[100] GU, Leo; NAKAGAKI, Paul C.; NARINDER, S. BANAIT. **Terapia combinada para hipertensão pulmonar**. BR 11 2017 014914 1. Depositante: Vivus, INC. Depósito: 08 jan. 2016.

[101] BARTH, Stefan. *et al.* **Imunotoxina para o uso no tratamento de Leishmaniose**. BR 11 2017 014616 9. Depositante: Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der Angewandten Forschung E.V. Depósito: 21 jan. 2016.

[102] PEREIRA, Luis Henrique Leonardo. **Composição hidrofílica atóxica, bioidêntica e biodegradável à base de partículas micronizadas de ácido hialurônico, com propriedades mucoadesivas e carreadoras via transmucosa aglutinadas por bioengenharia a um IPDE5, para tratamento de disfunção erétil, com aplicação em sistema de spray de aerossol sublingual**. BR 10 2015 020720 4. Depositante: Luis Henrique Leonardo Pereira. Depósito: 27 ago. 2015.

[103] WEERS, Jeffrey. *et al.* **Métodos e composições para tratamento de hipertensão pulmonar e outros distúrbios pulmonares**. BR 11 2019 012251 6. Depositante: Respira Therapeutics, INC. Depósito: 14 dez. 2017.

[104] WANG, Jin Jean. *et al.* **Composições farmacêuticas e métodos de tratamento para doenças cardiovasculares**. BR 11 2019 023101 3. Depositante: Cardix Therapeutics LLC. Depósito: 08 mai. 2018.

[105] PANDYA, Jinal. *et al.* **Formulações orais líquidas para inibidores de PDE V**. BR 11 2020 012986 0. Depositante: FTF Pharma Private Limited. Depósito: 24 dez. 2018.

[106] POCREVA, John, J. *et al.* **Aparelho Acessório de Inalador**. BR 11 2020 021457 4. Depositante: Mannkind Corporation. Depósito: 24 abr. 2019.

[107] ALMIRANTE, Nicoletta. *et al.* **Inibidor de Fosfodiesterase tipo 5 liberador de óxido nítrico**. BR 11 2021 001950 2. Depositante: Nicox S.A. Depósito: 31 jul. 2019.

[108] CZAP, Ai. **Formulação de complexo de inclusão em ciclodextrina (CD), complexo de inclusão em ciclodextrina (CD), uso da formulação de complexo de inclusão em ciclodextrina (CD), uso de um veículo de entrega de um complexo de inclusão em ciclodextrina, método para o tratamento oral de uma disfunção,**

método para o tratamento oral de um humano, uso da composição, composição e método de tratamento de um transtorno das vias aéreas. BR 11 2022 019223 1. Depositante: CZAP Research and Development, LLC. Depósito: 23 mar. 2021.

[109] BRASIL. Lei no 9.279, de 14 de maio de 1996. Regulamenta Direitos e Obrigações Relativos à Propriedade Industrial. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 15 mai. 1996.

Capítulo 3 – Delineamento de um comprimido orodispersível de avanafila, utilizando uma nova abordagem para a geração de formulações inovadoras

Resumo

Delineamento de um Comprimido Orodispersível de Avanafila, Utilizando uma Nova Abordagem para a Geração de Formulações Inovadoras.

O setor farmacêutico é um dos setores industriais que mais gastam recursos com inovação em todo o mundo. No Brasil, as indústrias farmacêuticas vem aumentando os recursos gastos com atividades inovadoras e encontrando um ambiente mais favorável à formação de parcerias com universidades públicas. As metodologias existentes para a geração de inovação não incluem conceitos de *Quality by Design* (QbD) e não fazem uso das patentes de maneira estratégica. O objetivo deste trabalho foi criar e testar uma nova abordagem para a geração de formas farmacêuticas inovadoras, dentro do contexto de um laboratório da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP). A abordagem foi criada por meio de uma síntese de diferentes obras que versam sobre o tema de inovação, QbD e patentes, e foi testada teoricamente com base em conceitos estabelecidos na literatura acadêmica. A abordagem desenvolvida demonstrou-se promissora, pois busca aumentar as chances de aceitação da forma farmacêutica no mercado e de ser patenteável, por meio da criação de valor para o cliente, do estabelecimento de um problema e solução técnicos bem definidos e do distanciamento do estado da técnica. Através dessa abordagem, foi proposto o delineamento de um protótipo de comprimido orodispersível de avanafila.

Palavras-Chaves: Inovação; Formulação; Farmacotécnica; Patentes; Avanafila.

3.1 Introdução

O setor farmacêutico se destaca como um dos que mais investe em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) em todo o mundo, visando a criação de produtos, processos e serviços inovadores que impactem a saúde e o bem-estar das pessoas. Globalmente, em 2021, foram investidos US\$ 212 bilhões em P&D nesse setor, e há uma tendência de crescimento nos investimentos para os próximos anos [1,2]. No Brasil, as indústrias farmacêuticas nacionais também acompanham essa tendência e vêm observando um aumento nos recursos destinados a atividades inovadoras [3,4].

As políticas nacionais de apoio à inovação têm efeitos sobre as indústrias farmacêuticas brasileiras, como a Lei nº 13.243 de 11 de janeiro de 2016, que busca promover a autonomia tecnológica e o desenvolvimento do sistema produtivo nacional, definindo novos meios de incentivo e estimulando parcerias entre os setores públicos e privados [3,5]. O estímulo à colaboração entre universidades públicas e empresas pode resultar em uma sinergia positiva entre essas entidades, pois as universidades possuem conhecimento e tecnologias que já passaram por provas de conceitos. Assim, esses conhecimentos e tecnologias podem ser aproveitadas pelas indústrias para gerar inovações com menor risco tecnológico, e os recursos provenientes das inovações podem ser revertidos para as universidades como fonte de financiamento para a pesquisa científica [6].

As metodologias para auxiliar o processo de geração de inovações vêm sendo descritas em diferentes obras ao longo dos anos, por exemplo: Aulet (2013) [7] descreve 24 passos que devem ser seguidos para criar uma startup de sucesso através do desenvolvimento de um produto ou processo inovador. Outras obras nessa linha são Kim e Mauborgne (2015) [8], Blank e Dorf, B. (2012) [9] e Furr e Dyer (2014) [10]. Essas e outras metodologias são importantes no contexto da inovação, pois auxiliam na identificação, avaliação e mitigação de riscos de mercado, tecnológicos, regulatórios/legais, operações, entre outros, que podem inviabilizar a criação, a entrega ou a captura de valor.

Não obstante, essas abordagens não incluem conceitos e ferramentas de *Quality by Design* (QbD), que seriam muito úteis para o desenvolvimento de medicamentos inovadores, pois as estratégias de QbD auxiliariam na redução de riscos associados a desvios de qualidade, garantia de segurança e eficácia do produto farmacêutico, obtenção de registro junto a agências reguladoras e no processo de transferência de tecnologia [11].

Adicionalmente, nessas abordagens também não foi identificado o uso das patentes como parte da estratégia de desenvolvimento de inovações. Conforme as discussões dos capítulos 1 e 2 deste trabalho, não utilizar as patentes como fonte de informação gera riscos, como o desenvolvimento de tecnologias que infrinjam os direitos de patentes de terceiros ou que não apresentam qualquer novidade e atividade inventiva (requisitos para a concessão de patentes), quando comparadas com o estado da técnica. Desenvolver uma tecnologia que não pode ser patenteada a torna mais sujeita a ser copiada por concorrentes.

Nos capítulos anteriores também foi discutido que as patentes podem ser usadas na identificação de oportunidades de desenvolvimento de produtos, especialmente para pesquisadores, inventores e empreendedores localizados no Brasil, onde existe um cenário favorável para explorar e utilizar as patentes como fonte de informação, devido a um número menor de patentes registradas em território nacional em comparação com países desenvolvidos.

O objetivo do capítulo 3 deste trabalho é apresentar uma nova abordagem para a geração de inovações na área farmacotécnica, que abrange conceitos e ferramentas de QbD e utiliza as patentes como fonte de informação. Além disso, tem como objetivo testar essa abordagem, nos limites teóricos, para propor um planejamento experimental de uma tecnologia inovadora, dentro do contexto de um laboratório da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (FCF/USP).

3.2. Metodologia

Este trabalho foi realizado em dois passos. O primeiro foi a criação da abordagem para a geração de formulações inovadoras, que ocorreu por meio de um estudo e síntese das obras Aulet (2013) [7], Kim e Mauborgne (2015) [8], Furr e Dyer (2014) [10], Aulton e Taylor (2017) [12], Mittal (2017) [13], ICH Q8 [14], ICH Q9 [15] e Barbosa (2017) [16]. Além disso, para a criação da abordagem também foi incorporado o uso das patentes como fonte de informação, conforme foi discutido nos capítulos 1 e 2 deste trabalho.

Em seguida, o segundo passo consistiu em testar a abordagem criada para a geração de uma formulação, que ocorreu de maneira teórica. De modo que, a revisão da literatura acadêmica foi realizada para fundamentar as discussões técnicas. Nesse contexto, foram consultados os livros Aulton e Taylor (2017) [12] e Mittal (2017) [13], além de artigos em periódicos, que foram buscados nas bases de dados do Web of

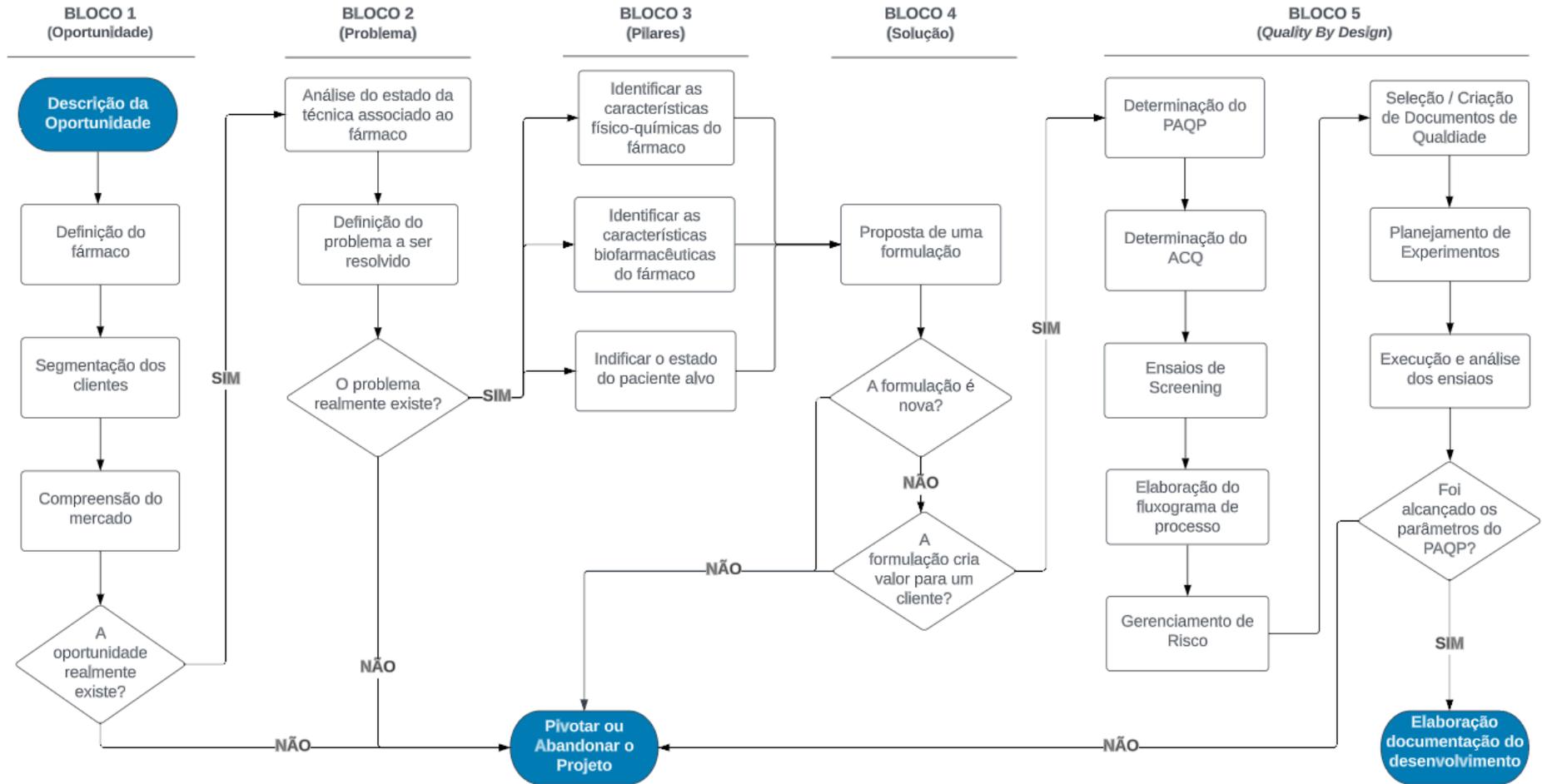
Science (Clarivate Analytics, Filadélfia) e Scopus (Elsevier B.V, Amsterdã). Na busca por artigos, as seguintes palavras-chaves foram utilizadas: “*Direct Compression*”, “*Wet Granulation*”, “*Dry Granulation*”, “*Quality by Design*” e “*Orodispersible Tablets*”.

3.3 Resultados

3.3.1 Abordagem para a criação da proposta de formulações inovadoras

A Figura 3.1 apresenta um fluxograma composto por 5 blocos, 20 etapas (E1 a E20) e 5 pontos de tomada de decisão (TD1 a TD5), que sintetiza a abordagem desenvolvida para a criação de formulações inovadoras. O objetivo desse método é mitigar riscos associados ao fracasso em desenvolver novas formas farmacêuticas, especialmente em relação à falta de conformidade com os requisitos de qualidade farmacêutica e à ausência de valor para algum dos clientes envolvidos na cadeia de valor do produto. Isso significa considerar todas as partes interessadas no medicamento, desde a sua produção até a sua administração.

Figura 3.1 – Fluxograma de desenvolvimento de formas farmacêuticas



PQAP: Perfil de Qualidade Alvo do Produto; ACQ: Atributo Crítico de Qualidade. Fonte: Elaboração própria do autor.

3.3.1.1 Bloco 1: Identificação da Oportunidade

O Bloco 1 se refere a um importante processo no desenvolvimento de inovações, que é a identificação da oportunidade de negócio. De acordo com Furr e Dyer (2014) [10], a oportunidade surge por meio de um *insight* (descoberta) que permite compreender uma necessidade ou problema que possa existir para qualquer cliente ou usuário. A oportunidade também pode surgir de outros fatores, como uma tendência do mercado ou a disponibilidade de uma tecnologia ou infraestrutura para desenvolver um produto ou processo. No entanto, uma vez que é a oportunidade que justifica e sustenta a necessidade da inovação, ela deve ser validada quanto a sua real existência [7,10].

O Quadro 3.1 apresenta uma descrição das etapas E1 a E4, E20 e o TD1 que compõem esse bloco.

Quadro 3.1 – Descrição das etapas envolvidas no Bloco 1

| Etapa | Descrição | Ref. |
|--|---|--------|
| <p>E1 (Descrição da oportunidade)</p> | <p>Descrever a oportunidade de negócio, que ocorre quando um indivíduo obtém um <i>insight</i> (descoberta) baseado em sua experiência e contexto da área em que está inserido.</p> <p>A oportunidade surge a partir de questão associada à necessidade do cliente, como a indústria farmacêutica ou do paciente que fará uso da forma farmacêutica (usuário). Além disso, a oportunidade pode surgir: da percepção de alguma tendência econômica, social, epidemiológica ou ambiental; da pré-existência de determinada tecnologia que pode ser encaixada no contexto de algum cliente; entre outros fatores.</p> <p>Algumas ferramentas são úteis para a determinação da oportunidade, sendo elas: pesquisas de mercado, análise de tendências (sociais/culturais, epidemiológicas, demográficas, tecnológicas, regulatórias, econômicas etc.), estudo de patentes, opinião de especialistas na área, entre outras.</p> | [7,10] |
| <p>E2 (Definição do fármaco)</p> | <p>Definir o fármaco a ser formulado dentro do contexto da oportunidade determinada.</p> | - |

(Continua)

(Continuação)

| | | |
|--|---|--------|
| <p>E3 (Segmentação dos clientes)</p> | <p>Analisar quem são os clientes envolvidos com a oportunidade.</p> <p>Algumas questões podem auxiliar na identificação dos clientes, como quem são os usuários, compradores e produtores.</p> <p>A identificação e compreensão do cliente, especialmente do cliente principal (aquele que tem um importante problema a ser resolvido), é uma das principais atividades para mitigar riscos em relação à aceitação da inovação, pois aumenta as chances de a formulação ser desenvolvida a partir dos olhos do cliente e não dos olhos do desenvolvedor. Adotar a perspectiva do cliente é importante para que o mercado compreenda o benefício/valor associado à inovação.</p> | [7,8] |
| <p>E4 (Compreensão do mercado)</p> | <p>Determinar, mesmo que de maneira preliminar, a compreensão do mercado.</p> <p>Isso envolve identificar a quantidade de clientes associados a uma determinada solução. Por exemplo, a quantidade de pacientes que podem se beneficiar com uma formulação inovadora para determinar terapia. Além disso, o levantamento dos concorrentes presentes no mercado e quais medicamentos eles oferecem. Essa análise é fundamental para justificar o desenvolvimento de um novo medicamento, pois permite avaliar a viabilidade e a demanda potencial no mercado.</p> | [7,8] |
| <p>TD1 (A oportunidade realmente existe?)</p> | <p>Validar se a oportunidade realmente existe.</p> <p>Esse ponto de tomada de decisão é crítico, pois a oportunidade é base para a determinação do problema a ser resolvido e qual solução que será proposta ao problema. Se a oportunidade não se sustentar, avançar nas etapas seguintes podem resultar em um produto ou processo sem demanda no mercado.</p> <p>Para essa validação, podem ser utilizadas várias ferramentas, como entrevistas com os clientes segmentados, opiniões especialistas, análise de pesquisas de mercado, entre outras.</p> <p>Caso a resposta para a pergunta de validação "A oportunidade realmente existe?" for positiva, há base para avançar para o Bloco 2. Do contrário, é recomendável fazer um pivotar ou abandonar o projeto.</p> | [7,10] |
| <p>E20 (Pivotar⁶ ou abandonar o projeto)</p> | <p>Dado que a resposta à pergunta de validação TD1 seja negativa, é recomendável reconsiderar outra oportunidade ou abandonar o projeto.</p> | - |

Ref.: Referência; E: Etapa; TD: Tomada de Decisão. Fonte: Elaboração própria do autor.

⁶ "Pivotar" é um termo utilizado para descrever um ajuste ou mudança de direção enquanto se mantém uma parte da estratégia original. O objetivo é explorar novas percepções e abordagens que possam ser mais promissoras.

3.3.1.2 Bloco 2: Determinação do Problema

O Bloco 2 é composto por etapas que se referem à definição do problema a ser resolvido, que é um passo importante para a atribuição de foco no desenvolvimento da solução, que no caso é uma formulação [7,10].

O Quadro 3.2 apresenta uma descrição das etapas E5, E6, E20 e TD2 que compõem esse bloco.

Quadro 3.2 – Descrição das etapas envolvidas no Bloco 2

| Etapa | Descrição | Ref. |
|---|---|--------|
| <p>E5 <i>(Análise do estado da técnica associado ao fármaco)</i></p> | <p>Buscar e analisar o estado da técnica completo (acadêmico e patentário) associado ao fármaco a ser formulado, que foi estabelecido na E2.</p> <p>A finalidade é compreender os principais desafios e soluções existentes relacionadas ao fármaco, examinando suas limitações e outros aspectos relevantes. Essa etapa traz benefícios ao processo de desenvolvimento da inovação, como aumentar as chances de obter patentes, pois ao conhecer o estado da técnica é possível compreender os limites para quais o projeto perde a sua novidade ou torna-se óbvio para um técnico no assunto. Além disso, essa análise permite a identificação de problemas e/ou soluções mais frequentes, que podem servir como ponto de partida para o desenvolvimento farmacotécnico.</p> | - |
| <p>E6 <i>(Definição do problema a ser resolvido)</i></p> | <p>Descrever e detalhar de forma clara e específica o problema a ser resolvido, que deve ser determinado na perspectiva do principal cliente.</p> <p>No caso de formulações e processos de preparação de formas farmacêuticas, o problema técnico pode surgir de diferentes desafios, como dificuldades na administração, inconveniências durante o uso, baixa biodisponibilidade, solubilidade insuficiente, permeabilidade reduzida, instabilidade química, fluxo de pós inadequado, compactabilidade limitada, alto custo e tempo de produção, além de um número excessivo de etapas produtivas, entre outros.</p> <p>Além do levantamento do estado da técnica, outras ferramentas que podem auxiliar nessa etapa incluem: entrevistas com os clientes e reunião com especialistas e validar se o problema a ser resolvido realmente existe na perspectiva dos clientes segmentados (E3).</p> | [8,10] |

(Continua)

(Continuação)

| | | |
|---|---|----------|
| <p>TD2 <i>(O problema realmente existe?)</i></p> | <p>Esse ponto de tomada de decisão é crítico, pois quando o problema é genuíno para o cliente, ele busca por soluções. Consequentemente, uma tecnologia que resolva de modo eficiente os problemas do cliente tem maiores chances de ser aceita pelo mercado.</p> <p>Para essa validação, podem ser utilizadas diferentes ferramentas, sendo as principais a realização de entrevistas com os clientes segmentados e a busca por opiniões especializadas e de clientes.</p> <p>Caso a resposta para a pergunta de validação “o problema realmente existe?” for positiva, há base para avançar para o Bloco 3. Do contrário, é recomendável fazer um pivotar ou abandonar o projeto.</p> | [7,8,10] |
| <p>E20 <i>(Pivotar ou abandonar o projeto)</i></p> | <p>Dado que a resposta à pergunta de validação TD2 seja negativa, é recomendável reconsiderar outra oportunidade, problema ou abandonar o projeto.</p> | - |

Ref.: Referência; E: Etapa; TD: Tomada de Decisão. Fonte: Elaboração própria do autor.

3.3.1.3 Bloco 3: Pilares do Desenvolvimento Farmacotécnico

O Bloco 3 é composto por etapas que envolvem a identificação de informações essenciais para o desenvolvimento de formulações eficazes e seguras. Isso inclui a análise das características físico-químicas e biofarmacêuticas do fármaco a ser formulado, assim como a compreensão das condições do paciente que utilizará a forma farmacêutica. No contexto do desenvolvimento farmacotécnico, considerar esses fatores é fundamental para definir estratégias adequadas na formulação, especialmente para garantir a biodisponibilidade e estabilidade do fármaco e tornar o processo de produção da forma farmacêutica viável [12,13].

O Quadro 3.3 apresenta uma descrição das etapas E7 a E9 que compõem esse bloco.

Quadro 3.3 – Descrição das etapas envolvidas no Bloco 3

| Etapa | Descrição | Ref. |
|---|---|---------|
| E7 <i>(Identificar as características físico-químicas do fármaco)</i> | Identificar as propriedades físico-químicas do fármaco a ser formulado, como solubilidade, estado-sólido, permeabilidade, estabilidade química, tamanho de partícula, fluxo de pós, entre outros. Para essa etapa, ferramentas incluem análise do estado da técnica e ensaios de caracterização do fármaco. | [12,13] |
| E8 <i>(Identificar as características biofarmacêuticas)</i> | Identificar as propriedades biofarmacêuticas do fármaco a ser formulado, como modo de absorção, distribuição, metabolização e excreção, entre outros. Para essa etapa, ferramentas incluem análise do estado da técnica e ensaios de caracterização do fármaco. | [12,13] |
| E9 <i>(Identificar as condições do usuário (paciente))</i> | Identificar o perfil do paciente que fará uso da formulação, como idade, peso, sexo, condições médicas preexistentes e uso de outras medicações, entre outros. Para essa etapa, ferramentas incluem análise do perfil do paciente, por meio de buscas do estado da técnica ou de entrevistas com profissionais da área da saúde e pacientes. | - |

Ref.: Referência; E: Etapa; TD: Tomada de Decisão. Fonte: Elaboração própria do autor.

3.3.1.4 Bloco 4: Proposta de uma solução

O Bloco 4 está associado à proposta de uma solução ao problema técnico definido no Bloco 3. Essa proposta deve ocorrer também considerando todos os contextos elaborados nos blocos anteriores, para que a formulação não possua elementos em excesso, que não necessariamente serão enxergados como benefícios pelo cliente.

O Quadro 3.4 apresenta uma descrição das etapas E10, E20, TD3 e TD4, que compõem esse bloco.

Quadro 3.4 – Descrição das etapas envolvidas no Bloco 4

| Etapa | Descrição | Ref. |
|---|---|----------|
| <p>E10 <i>(Proposta de uma formulação)</i></p> | <p>Criar uma proposta de formulação para solucionar o problema técnico definido no Bloco 2.</p> <p>Sob a perspectiva da obtenção de direitos de patentes, a formulação pode ser um novo produto, um novo processo ou de uma nova aplicação de um produto ou processo conhecido. Portanto, é importante buscar a criação de um produto novo em relação ao estado da técnica.</p> <p>Sob a perspectiva da inovação, a formulação deve agregar valor ao cliente. Para isso, essa solução deve ser projetada para elevar, reduzir, eliminar ou até mesmo criar algum elemento em uma formulação ou processo existente que resulte em benefícios para o cliente. Esses benefícios podem ser observados em termos de desempenho, conveniência, preço ou aspectos emocionais.</p> | [7,8,10] |
| <p>TD3 <i>(A formulação é nova?)</i></p> | <p>Validar se a formulação é nova, com base no estado da técnica levantado na E5, é fundamental para a compreensão das chances de obtenção de patentes, que são importantes para garantir vantagens competitivas em relação aos concorrentes.</p> <p>O artigo nº 8 da Lei de Propriedade Industrial estabelece que a invenção deve atender aos requisitos de Novidade, Atividade Inventiva e Aplicação Industrial. Dentro desse contexto, a inserção de elementos novos na solução, em relação ao estado da técnica, já é um passo que aumenta as chances de as tecnologias atenderem aos requisitos de patenteabilidade. O requisito de atividade inventiva é avaliado por meio da abordagem Problema-Solução, como consequência, ter um problema e uma solução bem definidos também aumenta as chances de a tecnologia ser patenteável, dependendo do efeito técnico observado e se a solução é óbvia para um técnico na área. De maneira geral, quanto mais afastado do estado da técnica for a solução, maiores são as chances de patenteabilidade.</p> <p>Para realizar essa validação, podem ser utilizadas ferramentas como busca do estado da técnica, análise de patenteabilidade e busca por opinião especializada.</p> <p>Caso a resposta para a pergunta de validação “a formulação é nova?” for positiva, há base para avançar para o Bloco 5. Do contrário, é recomendável fazer um pivotar ou abandonar o projeto.</p> | [7,8,16] |

(Continua)

(Continuação)

| | | |
|--|--|-------|
| <p>TD4 (A formulação cria valor para um cliente?)</p> | <p>Validar se a formulação possui valor para o cliente é fundamental para o sucesso comercial da mesma.</p> <p>Nesse contexto, duas preocupações devem ser consideradas. A primeira é validar se a solução criada está especificada de forma a realmente resolver o problema do cliente, o que é conhecido como <i>problem-solution fit</i>. Isso é muito importante para que o cliente reconheça os benefícios associados à solução. A segunda preocupação é validar se a solução, na perspectiva do cliente, gera um benefício que valha a pena o seu custo. Nesse segundo aspecto, Kim e Renée (2015) [8] descreveram uma estratégia para auxiliar a criação de soluções que geram valor ao cliente. A estratégia consiste em identificar as soluções já existentes para os problemas do cliente, desmembrá-las em seus elementos técnicos e, por meio de uma matriz de importância do elemento versus desempenho para a necessidade desejada, avaliar quais elementos devem ser aprimorados, reduzidos, eliminados ou criados. A proposta dos autores é útil para que a solução se destaque da concorrência por focar em tornar de alto desempenho aqueles elementos que realmente importam para o cliente, e que não são observados nas soluções existente. Essa matriz apresentada é útil para maximizar a geração da solução, reduzindo as chances de trazer melhorias em aspectos que não são importantes para o cliente e podem ser custosos.</p> <p>Para essa validação, podem ser utilizadas ferramentas como compreensão do mercado (concorrência), análise do estado da técnica, entrevistas com clientes, opiniões especializadas e o uso de matrizes de importância e desempenho, entre outros.</p> <p>Se a resposta para a pergunta de validação "a formulação cria valor para um cliente?" for positiva, recomenda-se avançar para o Bloco 5. Caso contrário, é recomendável realizar uma mudança estratégica ou abandonar o projeto.</p> | [7,8] |
| <p>E20 (Pivotar ou abandonar o projeto)</p> | <p>Dado que a resposta à pergunta de validação TD3 e/ou TD4 seja negativa, é recomendável reconsiderar a oportunidade, problema, solução ou abandonar o projeto.</p> | - |

Ref.: Referência; E: Etapa; TD: Tomada de Decisão. Fonte: Elaboração própria do autor.

3.3.1.5 Bloco 5: Desenvolvimento Farmacotécnico

O Bloco 5 é composto por etapas que se referem ao desenvolvimento de uma formulação empregando técnicas de QbD, conforme o ICH Q8 [14] e o ICH Q9 [15]. Esse bloco é dinâmico, podendo ser atualizado em diferentes momentos do ciclo de vida da formulação, desde a prototipação, fornecendo uma abordagem sistemática baseada na literatura e em dados experimentais para garantir a segurança e a eficácia do produto farmacêutico. Além disso, o QbD estimula a criação de documentos

associados à qualidade do produto, o que facilita os processos de transferência de tecnologia e escalonamento [11].

O Quadro 3.5 apresenta uma descrição das etapas E11 a E20 e o TD5 que compõem esse bloco.

Quadro 3.5 – Descrição das etapas envolvidas no Bloco 5

| Etapa | Descrição | Ref. |
|--|---|----------------|
| <p>E11 (Determinação do PQAP)</p> | <p>Descrever o Perfil de Qualidade Alvo do Produto (PQAP), que envolve especificar os requisitos que a forma farmacêutica deve atender para alcançar a qualidade desejada. Exemplos de PQAP incluem a forma farmacêutica, a dosagem, a via de administração, o perfil de liberação do fármaco, a estabilidade, entre outros. A definição clara do PQAP orienta todo o processo de desenvolvimento da forma farmacêutica, garantido a sua segurança e eficácia para o paciente e cumprimento das exigências do mercado e da inovação.</p> | <p>[14,15]</p> |
| <p>E12 (Determinação do ACQ)</p> | <p>Determinar os Atributos Críticos de Qualidade (ACQ), que são aqueles atributos que exercem influência na segurança e eficácia da forma farmacêutica e são afetados por propriedades ou características de materiais e/ou de processo. O ACQ é uma propriedade física, química, biológica ou microbiológica que deve ser especificada dentro de um determinado limite, faixa ou distribuição para garantir a qualidade desejada.</p> | <p>[14,15]</p> |
| <p>E13 (Ensaios preliminares)</p> | <p>Executar e analisar ensaios preliminares (<i>screening</i>), para a compreensão das principais variáveis associadas à forma farmacêutica que se deseja desenvolver. Esse ensaio pode apresentar muitas variáveis de investigação, que devem ser conduzidas para se melhor compreender o comportamento dos materiais e dos parâmetros dos processos envolvidos na preparação da forma farmacêutica, bem como validar as premissas assumidas durante a criação da formulação, ACQ e PQAP.</p> <p>Essa etapa é muito útil para a validação das hipóteses técnicas assumidas associadas à solução e também para a elaboração do processo de produção (E14), do gerenciamento de risco (E15) e da elaboração do planejamento experimental (E17), pois permite a melhor compreensão dos aspectos técnicos da solução como um todo.</p> | <p>[14,15]</p> |
| <p>E14 (Elaboração do fluxograma do processo)</p> | <p>Elaborar o fluxograma do processo de produção da formulação.</p> <p>Essa etapa é útil para o gerenciamento de riscos, uma vez que cada etapa do processo de preparação da formulação será analisada sob a perspectiva do gerenciamento de riscos, a fim de minimizar os riscos de produzir uma forma farmacêutica que não atenda aos parâmetros de qualidade desejados.</p> | <p>[14,15]</p> |

(Continua)

(Continuação)

| | | |
|---|--|---------|
| <p>E15 (Gerenciamento de Risco)</p> | <p>Gerenciar os riscos associados ao desenvolvimento da FFSO, por meio do uso de metodologias como o <i>Failure Mode Effect Analysis</i> (FMEA), <i>Failure Mode, Effect and Criticality Analysis</i> (FMECA), <i>Fault Tree Analysis</i> (FTA), <i>Hazard Analysis and Critical Control Points</i> (HACCP), <i>Hazard Operability Analysis</i> (HAZOP) e <i>Preliminary Hazard Analysis</i> (PHA).</p> <p>Os riscos devem ser identificados e avaliados, com medidas preventivas e corretivas para minimizar ou eliminar os riscos.</p> | [14,15] |
| <p>E16 (Seleção / Criação de Documentos de Qualidade)</p> | <p>Selecionar e/ou criar documentos de qualidade, levando em consideração o processo ao ser executado. Exemplos de documentação de qualidade incluem: Procedimento Operacional Padrão, Instrução de Trabalho, formulários, entre outros.</p> <p>Esses documentos desempenham um papel importante na padronização dos procedimentos que serão realizados durante o desenvolvimento do produto, garantindo que sejam executados de maneira uniforme e minimizando as variáveis envolvidas.</p> | - |
| <p>E17 (Planejamento de Experimentos)</p> | <p>Planejar os experimentos que serão realizados para desenvolvimento e otimização da formulação, com base das evidências dos ensaios de <i>screening</i>.</p> <p>Esse planejamento é uma técnica estatística que permite avaliar a influência de diferentes variáveis na formulação e determinar as condições ideais para obter o produto desejado. Os experimentos devem ser projetados para avaliar os ACQ e os parâmetros de desempenho do produto.</p> | [14,15] |
| <p>E18 (Execução e análise dos ensaios)</p> | <p>Executar e analisar estatisticamente os ensaios planejados, para a avaliação dos efeitos técnicos observados e determinação do <i>Design Space</i>.</p> | [14,15] |
| <p>TD5 (Foi alcançado as especificações do PQAP?)</p> | <p>Se a resposta para a pergunta de validação “foram alcançadas as especificações do PQAP?” for positiva, recomenda-se elaborar as documentações do desenvolvimento. Caso contrário, é recomendável realizar uma mudança estratégica ou abandonar o projeto.</p> | - |
| <p>E19 (Elaboração da documentação do desenvolvimento)</p> | <p>Elaboração da documentação relativa ao desenvolvimento, que é a etapa que marca o encerramento da proposta de desenvolvimento da FFSO.</p> | - |
| <p>E20 (Pivotar ou abandonar o projeto)</p> | <p>Quando a resposta da pergunta de validação TD5 for “não”, recomenda-se reconsiderar a solução e o PQAP estabelecidos, ou abandonar o projeto.</p> | - |

Ref.: Referência; E: Etapa; TD: Tomada de Decisão; FFSO: Forma Farmacêutica Sólida Oral. Fonte: Elaboração própria do autor.

3.3.2 Execução da Abordagem para Propor uma Inovação

3.3.2.1 Identificação da Oportunidade

A oportunidade foi identificada por meio de uma análise de patentes que investigou fármacos reivindicados em patentes válidas no Brasil, com prazo de vigência entre 2021 e 2023. No intuito de tornar a oportunidade mais inovadora para o mercado brasileiro, foi realizado um filtro para selecionar as moléculas que não possuíam registro sanitário na ANVISA, mas que estavam registrados no *Food and Drug Administration* (FDA). Além disso, outro filtro foi aplicado para selecionar apenas os fármacos associados a Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís (FFSO).

Dentro desse contexto, foi realizada uma consulta à 34ª edição do Orange Book (2014) [17] para identificar patentes que expiravam no período especificado e estavam associadas a medicamentos com registro sanitário no FDA. Em seguida, a base de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) foi consultada para verificar os pedidos de patentes correspondentes no Brasil, bem como seu status e data de expiração. Por fim, a base de dados da ANVISA foi verificada para identificar quais desses medicamentos ainda não possuíam registro no Brasil. Como resultado, a Avanafila (AVN) e o Hemissuccinato de Lasmiditana foram identificados como oportunidades para o desenvolvimento de um Medicamento Novo (Quadro 3.6).

Quadro 3.6 – Fármacos identificados como oportunidade para desenvolver uma Forma Farmacêutica Sólida Oral no Brasil

| Fármaco | Marca | Uso Terapêutico | FF (Dosagem) | Expiração da Patente da molécula |
|-------------------------------|---------------|------------------|----------------------|--|
| Avanafila | Stendra® [18] | Disfunção Erétil | CP (50, 100 e 200mg) | 01/06/2021 (PI 0014526-2 (2002) [19]) |
| Hemissuccinato de Lasmiditana | Reyvow® [20] | Enxaqueca | CP (50 e 100mg) | 27/03/2023 (PI 0308495-7 (2005) [21]) |

CP: Comprimido. Fonte: elaboração própria do autor.

A estratégia de analisar o cenário de patentes para identificar oportunidades de negócio é comum, especialmente considerando o período de vigência das patentes. Por exemplo, Serna-Gallegos, La-Fargue e Tewari (2018) [22] discutiram o término da vigência das patentes que reivindicam Trastuzumab, Bevacizumab, Rituximab e

Cetuximab como oportunidades para as empresas desenvolverem biossimilares e se inserirem em um mercado bilionário e em crescimento.

A decisão de desenvolver um medicamento não registrado no Brasil foi motivada pela oportunidade de obter o primeiro registro para comercialização, o que resulta em uma maior participação de mercado em comparação com futuros concorrentes. Além disso, a possibilidade de criar um medicamento de referência pode, caso o desenvolvimento resulte em uma formulação ou processo patenteável, estabelecer barreiras à concorrência na produção de medicamentos genéricos ou similares [23].

A escolha da AVN, em relação a Lasmiditana, foi baseada em uma segunda análise de patentes. Essa análise envolveu a identificação das PF associadas ao registro do medicamento Stendra® no FDA, o que permitiu identificar que não havia pedidos de patentes correspondentes depositados no INPI. Essa ausência de patentes representou uma vantagem significativa, mitigando riscos de exploração comercial associada a infringir direitos de patentes de terceiros (riscos legais).

A análise do mercado associado a disfunção erétil (DE) foi outro fator que contribuiu para selecionar a AVN como uma oportunidade. A DE afeta de 30% a 50% da população mundial, com uma incidência ainda maior em populações mais velhas e/ou com comorbidades, como diabetes, doenças cardiovasculares e obesidade [24,25]. Além disso, vem sendo observado um aumento na incidência de DE no mundo, devido ao envelhecimento da população e à adoção de um estilo de vida mais sedentário, o que favorece o surgimento de comorbidade [26-28]. Portanto, foi possível identificar uma demanda contínua e crescente por tratamentos eficazes para a DE, tornando a AVN uma oportunidade promissora.

Em todo o mundo, a AVN e outros inibidores da Fosfodiesterase Tipo 5 (PDE5), como a sildenafil, tadalafila, udenafila e verdanafila, são amplamente utilizados como a primeira linha de tratamento para a disfunção erétil (DE), devido à sua alta eficácia nesse contexto [26,27]. A AVN possui vantagens distintas em relação aos demais fármacos da mesma classe, especialmente por estar associada a um número menor de efeitos colaterais e um início de ação mais rápido. Além disso, a AVN é bem aceita tanto por pacientes quanto por médicos nos países onde é comercializada para o tratamento da DE [29,30]. Dessa forma, foram identificadas evidências de que esse composto também possa ter espaço no mercado brasileiro.

No Brasil, uma pesquisa realizada pelo Datafolha (2020) [31] avaliou a saúde sexual de homens brasileiros com idade entre 18 e 70 anos, provenientes de todas as regiões do país. Segundo os resultados, 86% dos homens entrevistados (n=1813) afirmaram ter tido relações sexuais nos últimos 24 meses. Entre esses homens sexualmente ativos, as frequências de atividade sexual foram distribuídas da seguinte forma: 15% costumam ter relações diariamente, 57% uma vez por semana, 13% uma vez a cada 15 dias, 6% uma vez por mês e 8% menos de uma vez por mês. A pesquisa também constatou que 38% dos homens entrevistados relataram ter tido sintomas associados a DE e que isso causa um impacto significativo na qualidade de vida dessas pessoas, especialmente no aspecto emocional, resultando em sentimentos de decepção, vergonha, insegurança, tristeza, raiva, entre outros. Quando questionados se fariam uso de medicamentos para o tratamento da DE, mais de 70% dos homens entrevistados demonstraram-se dispostos a utilizar medicamentos, sob orientação médica [31].

Esses resultados apresentados ressaltam a oportunidade existente para o desenvolvimento de um Medicamento Novo de AVN destinado ao tratamento da DE no Brasil.

Por fim, na perspectiva de um laboratório do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP), os clientes envolvidos com o desenvolvimento de uma FFSO de AVN podem ser segmentados nos seguintes grupos: Indústria Farmacêutica, no papel de Comprador e Produtor da tecnologia; Paciente, no papel de usuário; e o Médico Urologista como o gerador de demanda.

3.3.2.2 Determinação do Problema a ser Resolvido

O problema a ser resolvido neste estudo foi determinado por meio de uma análise do estado da técnica relacionado às FFSO contendo AVN, que visava compreender quais os desafios recorrentes a essa matéria e quais eram as tecnologias desenvolvidas para superá-los. A Figura 3.2 apresenta, entre outros pontos, que a biodisponibilidade da FFSO é um dos desafios mais frequentes relatos no estado da técnica. Isso ocorre devido à AVN ser praticamente insolúvel em pH neutro e alcalino, o que pode prejudicar sua dissolução no trato gastrointestinal ou levar a sua precipitação no duodeno, especialmente quando o paciente não apresenta o pH estomacal na faixa fisiológica no momento da administração [25, 32-37]. Outros

problemas relatados em formulações contendo AVN foram a estabilidade do fármaco em comprimidos [36], o mascaramento do sabor em comprimidos orodispersíveis [37] e o desafio em produzir comprimidos orodispersíveis de elevada dureza e rápida desintegração na boca [38].

Figura 3.2 – Mapeamento dos problemas e soluções descritos em patentes para formas farmacêuticas sólidas orais contendo AVN

| Descrição genérica de soluções | Causas gerais de problemas técnicos | | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------------|--|
| | Biodisponibilidade [25,32-37] | Estabilidade [36] | Palatabilidade [37] | Dureza e Desintegração [38] | Resistência física de filmes orodispersíveis [39,40] |
| Comprimido contendo um granulado com a AVN e uma substância ácida [25,32] | 2 | | | | |
| Comprimido contendo dois granulados, um com a AVN e outro com a substância ácida [33,37,38] | 2 | | 1 | 1 | |
| Comprimido contendo um granulado com a AVN complexada com ciclodextrinas [36] | 1 | 1 | | | |
| Comprimido contendo um granulado com a AVN e um tensoativo não-iônico [34] | 1 | | | | |
| Filme orodispersível compreendendo HPMC e HPC como agente formador de filme [39] | | | | | 1 |
| Filme orodispersível compreendendo pululano e amido de ervilha hidroxipropil [40] | | | | | 1 |
| Preparação de um pó efervescente [35] | 1 | | | | |

AVN: Avanafil; HPMC: Hidroxipropilmetilcelulose; HPC: Hidroxipropilcelulose; Fonte: Elaboração própria do autor.

Durante a análise das soluções existentes para comprimidos convencionais e orodispersíveis, foi observado que todas as FFSO reveladas eram preparadas por meio de processos de granulação úmida ou seca. Diante desse cenário, o problema a ser resolvido neste estudo é a necessidade de romper esse paradigma do estado da técnica, com a preparação de um comprimido por Compressão Direta (CD). Essa técnica que agrega mais valor ao comprimido, especialmente na perspectiva da indústria farmacêutica (cliente comprador), pois torna o processo mais simples, menos custoso e elimina a necessidade de expor o fármaco a um solvente, que pode prejudicar a estabilidade do mesmo [41].

3.3.2.3 Pilares do Desenvolvimento Farmacotécnico

As características físico-químicas, biofarmacêuticas (uso oral) e informações sobre o estado do paciente que fará uso da AVN [12,13], para o desenvolvimento de

uma FFSO são apresentadas na Figura 3.3. Essas informações coletadas derivam das PF, que foram validadas com a literatura acadêmica, conforme concluiu o capítulo 2 deste trabalho. Entre outros pontos, a AVN é caracterizada por ser praticamente insolúvel em água [34,35,37,42-48], solúvel meio ácido (HCl 0,1M) [25,42,45], lipofílica [47,49,50] e ter um sabor amargo [37,51]. Além disso, a AVN é considerada classe II no sistema de classificação biofarmacêutica [34,48], tem baixa biodisponibilidade oral e possui um tempo de ação rápido de, aproximadamente, 15 minutos após a administração [43,52]. Por fim, também identificado que pacientes que utilizam a AVN para o tratamento da disfunção erétil são homens, sendo que a incidência da doença tende a ser maior com o avanço da idade e/ou a presença de comorbidades, como a diabetes, obesidades e doenças cardiovasculares [32,45,53-59].

Figura 3.3 – Informações de patentes úteis ao desenvolvimento de uma formulação contendo Avanafila

| Características físico-químicas | Características biofarmacêuticas (Via oral) | Perfil do paciente |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • PM: 483,95 Da [35,36,42,60]; • Praticamente insolúvel em água [35,34,37,42-48]; • Solúvel em solução de HCl (0,1M) [25,42,45]; • Lipofílico [47,49,50]; • pKa₁: 5.89 e pKa₂: 11.84 [47]; • Estado-sólido amorfo e cristalino, com possível polimorfismo [25,42,54,60,62,63]; • PF: 158-165°C [42,60,63-65]; • Pó Cristalino Branco [42,66-69]; • Amargo [37,51]. | <ul style="list-style-type: none"> • Classe II (SCB) [34,48]; • Biodisponibilidade 38 - 41% [60]; • t_{max} 0,3 - 0,5 horas [34]; • t_{1/2}: 5 - 11 horas [49,55]; • Efeito farmacológico em aproximadamente 15 minutos após a administração [43,52]; • O pH do estômago do paciente interfere na absorção da AVN [25,37]; • O estado alimentado do paciente altera a absorção [34,47,48,61]. | <ul style="list-style-type: none"> • Homens, sendo que a incidência aumenta com o avanço da idade [45,55-59]; • Homens com comorbidade, especialmente, obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares tendem a ter mais DE [32,54]. |

Fonte: Elaboração própria do autor.

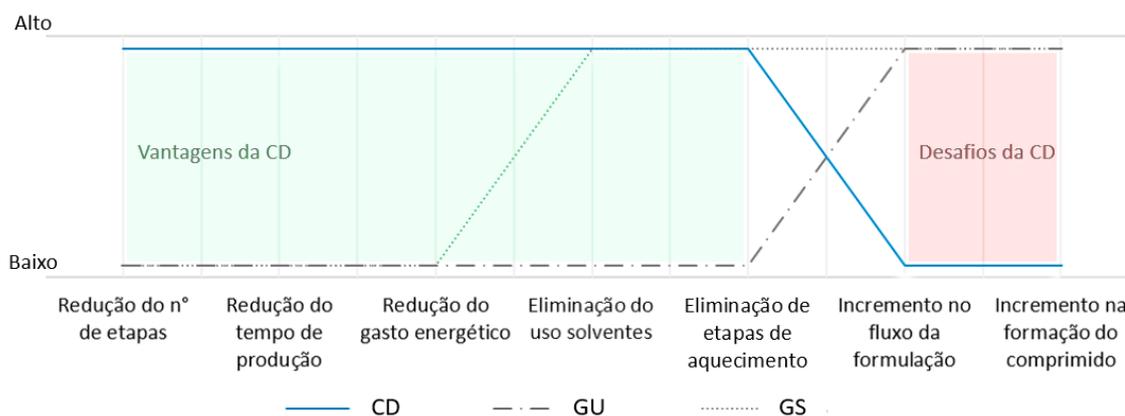
Para um efetivo desenvolvimento da proposta, outras caracterizações seriam desejáveis para a melhor compressão do ativo. Por exemplo, a caracterização físico-química deve incluir o tamanho e o formato das partículas sólidas do fármaco, densidade e seu fluxo [12]. No entanto, esses resultados não foram identificados na literatura acadêmica ou patentária.

3.3.2.4 Proposta de uma Solução

A solução aqui proposta é o desenvolvimento de um comprimido orodispersível preparado pelo processo de CD. Na perspectiva da indústria farmacêutica, esse é um processo que agrega valor em termos de redução de redução do tempo e gastos

produtivos em comparação aos processos de Granulação Úmida (GU) ou Granulação Seca (GS). A Figura 3.4 ilustra a avaliação de diferentes aspectos técnicos em termos de alto e baixo desempenho para as técnicas de CD, GU e GS. A CD se destaca pela redução ou eliminação do número de etapas, do uso de solventes, das etapas de aquecimento e do consumo energético em comparação com a GU e GS. A diminuição da complexidade do processo produtivo é importante para preservar as características físicas e químicas do insumo farmacêutico ativo, especialmente quando envolve a exposição a solventes, calor e moagem [12,41].

Figura 3.4 - Matriz de avaliação de desempenho (alto e baixo) das técnicas de compressão direta (CD), granulação úmida (GU) e granulação seca (GS), em relação a diferentes fatores



Fonte: Elaboração própria do autor

Um comprimido orodispersível se desintegra rapidamente quando colocado sobre a língua, permitindo que seja facilmente deglutido sem a necessidade de água. Por conta disso, essa FFSO é conveniente para o paciente e, quando formulada adequadamente, possui um sabor agradável [70]. Essas características proporcionam conforto adicional ao paciente (cliente usuário), que é desejada especialmente para aqueles sujeitos que associam o ato da medicação aos problemas emocionais ligados à DE.

Não obstante, a Figura 3.4 destaca algumas limitações da técnica de CD associada à desvantagem de ela não melhorar o fluxo de pós da formulação, compressibilidade e compactabilidade, que são propriedades críticas na produção de comprimidos. Na CD, essas propriedades são essencialmente moduladas pela escolha dos excipientes que compõem a formulação a ser comprimida [41,71,72].

Duas consequências surgem da ausência de descrição de um comprimido de AVN produzido pelo processo de CD: a primeira é que a solução proposta é nova em relação ao estado da técnica; a segunda consequência é que não há relatos de quais são os desafios tecnológicos relacionados ao desenvolvimento dessa tecnologia.

Devido à falta de informações sobre os desafios tecnológicos associadas à produção de comprimidos de AVN por CD, este estudo assume a premissa de que a presença em grandes quantidades da AVN (até 200 mg) na forma farmacêutica, prejudica o fluxo de pós, compressibilidade e compactabilidade da formulação. Isto porque, de maneira geral, as técnicas de GU ou GS são utilizadas para melhorar essas propriedades da formulação [12,41,73,74].

O fluxo de pós é uma propriedade do material que se refere à capacidade das partículas sólidas fluírem de um lugar para outro. Essa propriedade pode ser modificada e controlada por processos que alteram o tamanho, formato e densidade das partículas. O fluxo de pós é crítico no processo de produção de comprimidos, uma vez que uma fluidez inadequada dos pós farmacêuticos pode afetar a consistência de preenchimento da matriz da máquina de compressão, com uma mesma razão massa-volume, impactando diretamente o peso médio dos comprimidos. Além disso, formulações com baixa fluidez podem causar problemas de entupimento nas tubulações em que fluem, dificultando a automação do processo [12,75,76].

A compressibilidade está relacionada à capacidade da formulação de reduzir seu volume (porosidade) quando uma força é aplicada sobre ela. Um dos fatores que modula a compressibilidade é a forma como as partículas se reorganizam durante esse processo, que pode ocorrer por meio de fragmentação, deformação plástica ou deformação elástica. Na produção de comprimidos, a adequada compressibilidade da formulação é desejada, pois influencia na dureza e no peso médio do comprimido. Formulações de inadequada compressibilidade estão associadas à formação de bolsas de ar durante o preenchimento da matriz em que o comprimido será formado, que podem resultar em comprimidos laminados e capeados [12,77,78].

A compactabilidade está relacionada à capacidade da formulação de se manter compactada com a dureza adequada para formar um comprimido, em resultado da redução da porosidade. Assim como no caso do fluxo de pós e da compressibilidade, a compactabilidade varia entre diferentes materiais e é influenciada por diversas propriedades físicas, como tamanho, formato e densidade das partículas, forças de coesão e adesão e a elasticidade ou plasticidade das partículas. Uma formulação com

compactabilidade inadequada pode resultar em comprimidos de baixa dureza, macios e propensos a se quebrarem durante o manuseio. Além disso, uma fraca união entre as partículas e/ou a ocorrência de relaxamento das deformações elásticas podem levar à formação de comprimidos defeituosos, como os comprimidos capeados [12,79,80].

Essas três propriedades da formulação são relevantes para estudos probabilísticos no desenvolvimento de comprimidos, pois têm impacto no processo de formação dos mesmos. Comprimidos são produzidos em máquinas compressoras rotativas que, geralmente, executam os seguintes processos: preenchimento da matriz com a formulação, compressão e deformação da formulação e a ejeção do comprimido formado na matriz. Além disso, após sair da matriz, o comprimido passa pelo processo de relaxamento das deformações elásticas [12,79].

A técnica de CD requer uma cuidadosa seleção dos excipientes para garantir que a formulação tenha um comportamento adequado para a formação dos comprimidos. Portanto, é uma estratégia optar por diluentes com propriedades de fluxo, compressibilidade e/ou compactabilidade elevadas, especialmente quando o fármaco a ser formulado não possui essas propriedades e é de alta dosagem. Outras classes de excipientes que também devem ser estudadas para o processo de CD incluem: o desintegrante, aglutinante seco, lubrificante e deslizante [12,41,81].

Em relação à quantidade de excipientes a serem utilizados na formulação, consideraram-se as informações fornecidas pelos autores Chen, Aburub e Sun (2019) [82], segundo os quais, para o processo de CD, a quantidade de fármaco não devem ultrapassar 30% (p/p) da formulação. Por exemplo, um comprimido de 200mg de AVN deve conter pelo menos 450 mg de excipientes.

3.3.2.5 Proposta de Desenvolvimento Racional do Protótipo

3.3.2.5.1. Determinação do Perfil Alvo do Produto e Atributos Críticos de Qualidade

A proposta de desenvolvimento racional do protótipo para avaliação técnica da solução se iniciou com a definição do Perfil de Qualidade Alvo do Produto (PQAP). Para isso, o Quadro 3.7 foi elaborado compilando os elementos técnicos essenciais e particulares da tecnologia e se estabeleceram suas especificações (alvos), como os requisitos de qualidade. A base para a elaboração do PQAP foi a solução proposta (tópico 3.2.4), a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (2019) [83], a bula do

medicamento Stendra® [18], o guia para indústrias feito pelo FDA para a produção de comprimidos orodispersíveis [84] e informações do estado da técnica.

Quadro 3.7 – Perfil de Qualidade Alvo Produto (PQAP) de um protótipo de comprimido orodispersível de Avanafila

| Atributo | Alvo | Justificativa | É um ACQ? |
|------------------------|--|---|-----------|
| Indicação Terapêutica | Disfunção Erétil | Uso terapêutico aprovado pelo FDA [18]. | Não |
| Forma Farmacêutica | Comprimido Orodispersível | Essa forma farmacêutica pode trazer benefícios ao usuário [85]. | Não |
| Via de administração | Oral | Via de administração aprovada para o uso pretendido [18]. | Não |
| Dosagem | 200 mg | É a dose mais alta de AVN aprovada para o tratamento da DE, permitindo o estresse da formulação [18]. | Não |
| Peso Médio | 650 ± 32 | Peso necessário para auxiliar o processo de CD, considerando a razão ativo-excipientes [82]; Requisito farmacopeico [83] | Sim |
| Dureza | Suficiente para a formação do comprimido | Manutenção da integridade física do comprimido durante manuseio e da rápida desintegração [34,85]. | Sim |
| Friabilidade | ≤ 1,5% | Requisito farmacopeico [83]. | Não |
| Tempo de desintegração | ≤ 60 segundos | A rápida desintegração é necessária para a aceitação do paciente [84]; Favorecer a rápida absorção da AVN, que está associado a aceitação/preferência dos pacientes para o fármaco [85]. | Sim |
| Perfil de Liberação | Q ≥ 85% em 15 Minutos | Semelhante ou maior, em relação à velocidade e quantidade de AVN liberada, do que o medicamento Stendra® [18] | Sim |

FDA: *Food and Drugs Administration*; AVN: Avanafila; DE: Disfunção erétil; CD: Compressão direta.
Fonte: Elaboração própria do autor.

A partir dos atributos de qualidade estabelecidos no Quadro 3.7, foram determinados os seguintes ACQ:

➤ **Peso Médio:** foi identificado como um atributo crítico, pois é um parâmetro que afeta a segurança e eficácia do comprimido e é afetado pela AVN que, conforme a premissa assumida, possui um pobre fluxo de pós [12,13];

➤ **Dureza:** foi identificado como um atributo crítico, pois é um parâmetro que afeta a segurança e eficácia do comprimido e é afetado pela AVN que, conforme a premissa assumida, possui baixa compactabilidade, o que pode resultar em comprimidos macios e quebradiços, dificultando seu transporte e manuseio. Além disso, a dureza influencia o tempo de desintegração do comprimido, que é um intervalo bem curto para comprimidos orodispersíveis. Portanto, é necessário especificar um intervalo para o qual a dureza não seja muito alta a ponto de comprometer a desintegração, nem muito baixa a ponto de tornar o comprimido friável [12,13].

➤ **Tempo de desintegração:** foi identificado como um atributo crítico, pois é um parâmetro que afeta a segurança e eficácia do comprimido e é afetado pela AVN que, conforme a premissa assumida, pode trazer problemas associados a dureza do comprimido, que afeta a desintegração e, conseqüentemente, a liberação e a absorção do fármaco. Portanto, precisar ser estabelecido um intervalo para o tempo de desintegração. Além disso, o tempo de desintegração afeta a aceitação dos comprimidos orodispersíveis [12,13].

➤ **Perfil de Liberação:** foi identificado como um atributo crítico, pois impacta na segurança e eficácia do comprimido e é afetado pela AVN que, conforme premissa assumida, pode impactar na dureza e tempo de desintegração, que afeta indiretamente no perfil de liberação [12,13].

Os demais atributos não foram considerados críticos, seja por não interferir de maneira crítica na segurança e eficácia do protótipo do comprimido orodispersível de AVN, pelo fato de não ser afetado por atributos de materiais ou por já estarem sendo controlados por outro atributo crítico. Por exemplo, a friabilidade é um atributo dependente da dureza, a qual foi determinada como crítica para ser especificada dentro de um intervalo que, entre outros pontos, garanta uma boa friabilidade do comprimido.

3.3.2.5.2. Elaboração do Fluxograma de Processo

O fluxograma de processo foi desenvolvido levando em consideração o contexto de um laboratório da FCF/USP do departamento de fármacos e medicamentos, e em consideração com os processos de preparação de comprimidos por CD, descrito no estado da técnica [12,13,41]. De modo que, o processo foi pensado para um ambiente de temperatura controlada, com um sistema de exaustão, equipado com utensílios, aparelhos e outros equipamentos de laboratório necessários para a produção de comprimidos e equipamentos de proteção individual. O processo foi elaborado conforme descrição a seguir:

Etapa 1: Pesagem de todos os componentes da formulação, com exceção do lubrificante (1.1) e passagem do material por um tamis com abertura de 500 mm, com auxílio de uma espátula (1.2). O material tamisado é transferido para um saco plástico adequado para a mistura de pós farmacêuticos e misturado, com movimentos circulares vigorosos, por 5 minutos (1.3). Essa etapa resulta na obtenção da Parte A, que é reservada dentro do saco plástico.

Etapa 2: Pesagem do lubrificante (2.1) e passagem por um tamis com abertura preferencial de 500 mm (2.2), resultando na Parte B. A parte B é então combinada e misturada com a Parte A, dentro do saco plástico (2.3), com movimentos circulares suaves, por 1 minuto. Essa etapa resulta na Formulação a ser comprimida.

Etapa 3: Carregar o funil de alimentação com a Formulação a ser comprimida (4.1) e operação da máquina de comprimir rotativa (Lemaq, Diadema, Brasil) (4.2 a 4.4). Essa etapa resulta na produção dos comprimidos.

Etapa 4: Armazenamento dos comprimidos em recipientes adequados e devidamente identificados.

3.3.2.5.3. Gerenciamento de Risco

O método escolhido para o gerenciamento de risco foi o *Failure Mode and Effect Analysis* (FMEA), por ser uma metodologia focada na análise de modos de falha, determinar seus efeitos na preparação de um produto e identificar medidas para atenuar essas falhas. O modo de falha refere-se às diferentes maneiras pelas quais um processo pode deixar de apresentar o resultado esperado. O efeito de falha refere-se ao resultado de um modo de falha que pode ser percebido durante o processo ou que afete na qualidade do produto. Já as causas da falha referem-se as causas técnicas que explicam a razão pela qual a falha ocorreu. Por fim, o FMEA é recomendado durante todo o ciclo de vida do produto, podendo ser utilizado para

testes de desenvolvimento, sendo relevante para a compreensão dos parâmetros críticos de processo (PCP) que podem afetar a qualidade do produto [15,86].

Para o emprego dessa metodologia no desenvolvimento do comprimido orodispersível de AVN, foi definido no Quadro 3.8 as notas que compõem o Número de Prioridade de Risco (NPR). O NPR é o produto matemática da multiplicação das notas da Severidade, Ocorrência e Detecção de um modo de falha, e é útil para o estabelecimento de um *ranking* para identificar as falhas de maior impacto.

Quadro 3.8 – Notas para Severidade, Ocorrência e Detecção

| Notas | Severidade | Ocorrência | Detecção |
|-------|---|--------------------------------|---|
| 1 | O evento é de baixo impacto no processo/produto | O evento é de baixa ocorrência | A falha pode ser observada visualmente ou é detectável durante o processo |
| 3 | O evento é de médio impacto no processo/produto | O evento é de média ocorrência | A falha exige análises ou processos de detecção |
| 5 | O evento é de alto impacto no processo/produto | O evento é de alta ocorrência | A falha exige análises complexas ou não é possível ser verificada |

Fonte: Elaboração própria do autor.

Na sequência, o Quadro 3.9 faz a análise da metodologia, que pode ser alterada durante o desenvolvimento do projeto e a melhor compreensão das causas de falhas e das operações unitárias que envolvem o processo de preparação. O uso da metodologia no fluxograma de processo de preparação do protótipo de comprimidos orodispersíveis de AVN permitiu a compreensão de que as etapas com maiores riscos são: pesagem dos componentes (1.1); mistura do material no saco plástico (1.3); carregamento do funil de alimentação (4.1); enchimento da matriz (4.2); e produção dos comprimidos (4.3).

Quadro 3.9 – Método de *Failure Mode and Effect Analysis* (FMEA) aplicado ao desenvolvimento de um comprimido orodispersível de Avanafila

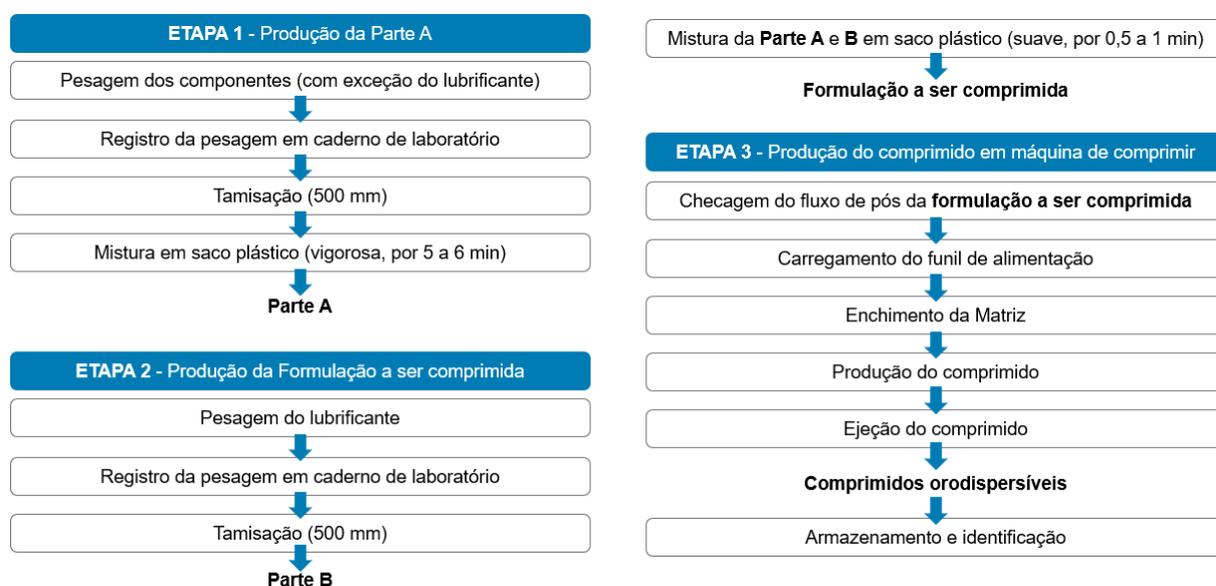
| FMEA Versão 1 | | Projeto de Produto: [X] Revisão de Projeto de Produto: [] | | | Processo: [] Revisão do Processo: [] | | | | |
|------------------|--|---|---|---|---|---|---|---|-----|
| | | Produto/Processo: Protótipo do Comprimido Orodispersível de Avanafila (Bancada) | | | | | | | |
| # | Processo | Falhas Possíveis | | | Índices | | | | |
| | | Modo | Efeito | Causas | Controle | S | O | D | NPR |
| 1.1 | Pesagem dos componentes (com exceção do lubrificante). | Pesagem incorreta: excesso, falta ou esquecimento de algum(ns) componente(s). | Altera as características físico- químicas do comprimido; Altera a dose do comprimido. | Ausência de controle sobre as pesagens; Balança não calibrada. | Uso de caderno de laboratório; elaboração de <i>Checklist</i> da pesagem; Checagem e calibração da balança. | 5 | 1 | 3 | 15 |
| 1.2 | Tamisação (500 mm). | Componente(s) não passa(m) na malha. | Falta ou ausência de componente(s) | Componente(s) contém partículas maiores que 500 mm. | Checar e especificar o tamanho de partícula dos componentes. | 5 | 1 | 1 | 5 |
| 1.3 | Mistura do componente em saco plástico. | Mistura insuficiente. | Perda de uniformidade de conteúdo do lote. | Tempo de mistura; insuficiente e/ou processo de mistura inadequado. | Modificar a etapa de pesagem de modo a pesar os materiais de baixa quantidade, misturando rapidamente com uma espátula, até a pesagem dos materiais de alta quantidade. | 5 | 1 | 3 | 15 |
| 2.1 | Pesagem do lubrificante. | Pesagem incorreta: excesso ou falta de lubrificante. | Falta: adesão ou apegamento do material compactado nas pontas das punções; Excesso: prejudicam o tempo de desintegração, perfil de dissolução e dureza dos comprimidos. | Ausência de controle sobre as pesagens; Balança não calibrada . | Quantidade lubrificante não maior que 1% p/p; Uso de caderno de laboratório; elaboração de <i>Checklist</i> da pesagem; Checagem calibração balança. | 5 | 1 | 1 | 5 |
| 2.2 | Tamisação (500 mm). | Lubrificante não passa na malha. | Falta ou ausência do lubrificante. | Lubrificante com partículas maiores que 500 mm. | Checar e especificar o tamanho de partícula do lubrificante. | 5 | 1 | 1 | 5 |
| 2.3 | Combinação e mistura do lubrificante no | Excesso de mistura. | Aumento da hidrofobicidade da formulação: diminuição do | Tempo de mistura excedente e/ou processo de mistura inadequado. | 1 minuto, por meio de movimentos circulares. | 3 | 1 | 1 | 3 |

| | | | | | | | | | |
|-----|---------------------------------------|---|---|---|--|---|---|---|----|
| | saco plástico da etapa 1.4. | | tempo de desintegração e velocidade de dissolução. | | | | | | |
| 4.1 | Carregamento do funil de alimentação. | Formulação entupir o funil de alimentação. | Inviabiliza a automatização do processo. | Inadequado fluxo de pós da formulação. | Adicionar excipientes que efetivamente contribuem para a melhora do fluxo de pós da formulação; criar especificação para o fluxo de pós da formulação; adicionar etapa de checar o fluxo de pós da formulação antes de fazer o carregamento. | 5 | 3 | 1 | 15 |
| 4.2 | Enchimento da Matriz | Preenchimento inadequado da matriz. | Grande variação do peso médio dos comprimidos. | Inadequado fluxo de pós. | Adicionar excipientes que efetivamente contribuem para a melhora o fluxo de pós da formulação; criar especificação para o fluxo de pós. | 5 | 3 | 1 | 15 |
| 4.3 | Produção do Comprimido | Comprimido não alcança uma dureza satisfatória ou alcança uma dureza excessiva; formação de bolsões de ar no pó comprimido. | Prejudica a dureza, friabilidade, desintegração e perfil de dissolução; geração de comprimidos capeados ou laminados. | Falta ou excesso de força de compressão; Inadequada compressibilidade e compactabilidade da formulação. | Adicionar excipientes que efetivamente contribuem para a melhora da compressibilidade e compactabilidade; criar especificação para o fluxo de pós e compressibilidade da formulação; criar especificação para a força de compressão. | 5 | 3 | 1 | 15 |
| 4.4 | Ejeção do Comprimido | Comprimidos grudam na matriz e/ou punções. | Formação de comprimidos defeituosos, por grudarem ou se acumularem nas matrizes e punções. | Falta ou ausência de lubrificante na formulação; excesso de força de compressão. | Adicionar excipientes que alteram a aderência da formulação; controlar a força de compressão. | 3 | 3 | 1 | 9 |
| 5.1 | Armazenamento | Ganho de umidade. | Perda das características físicas do comprimido. | Umidade do ar. | Uso de embalagem junto com sílica. | 3 | 1 | 1 | 3 |

Fonte: Elaboração própria do autor.

Em consequência da análise de risco pelo método do FMEA e com o objetivo de garantir a qualidade do protótipo, algumas operações foram adicionadas no fluxograma de processo, a saber: registro da pesagem em caderno de laboratório, nas etapas 1 e 2; e checagem do fluxo de pós da formulação a ser comprimida, na etapa 3. Assim, um novo fluxograma do processo para a proposta é apresentado na figura 3.5.

Figura 3.5 – Novo fluxograma do processo de produção dos comprimidos orodispersíveis de Avanafila



Fonte: Elaboração própria do autor.

Adicionalmente, também foi trazido a necessidade de adicionar excipientes que efetivamente contribuem para melhorar:

- O fluxo de pós da formulação;
- A compressibilidade da formulação;
- A compactabilidade da formulação.

3.3.2.5.4. Elaboração do Delineamento Experimental

Para o desenvolvimento do protótipo de comprimido orodispersível de AVN, é proposto um delineamento de experimentos, fatoriais completos, com dois níveis e três fatores. Os experimentos foram planejados para serem realizados em triplicata, resultando em um total de 24 ensaios. Conforme o Quadro 3.10 e a Tabela 3.1, o objetivo dos ensaios é avaliar a influência dos seguintes fatores (F): tipo do diluente

(F1); presença de Avicel® tipo PH 102 (F2); presença de L-HPC tipo NBD-022 (F3). As respostas a serem avaliadas são o fluxo de pós da formulação a ser comprimida e nos ACQ (peso médio, dureza, tempo de desintegração e perfil de liberação). Os resultados obtidos podem ser analisados por Análise de Variância e por gráficos de superfície de resposta [14]. A formulação base a ser utilizada é apresentada na Tabela 3.2.

Quadro 3.10 – Planejamento fatorial completo de quatro fatores em dois níveis (2^3) elaborado para a produção dos comprimidos orodispersíveis de Avanafila

| Objetivo do Experimento | | Desenvolver um comprimido orodispersível, por compressão direta, contendo 200 mg de Avanafila | |
|-------------------------|-----------------|---|----------------|
| Fator | | Níveis | |
| # | Descritivo | -1 | +1 |
| F1 | Diluyente | Parateck® M 200 | Compressol® SM |
| F2 | L-HPC (NBD-022) | 0% | 10% |
| F3 | Avicel® PH102 | 0% | 20% |
| Respostas | | Fluxo de pós; Peso Médio; Dureza; Tempo de Desintegração; Perfil de Liberação. | |

Fonte: Elaboração própria do autor.

Tabela 3.1 – Matriz de ensaios para a produção dos comprimidos orodispersíveis de avanafila. Planejamento fatorial completo de três fatores em dois níveis (2^3), em triplicata

| # Ensaio (Ordem não aleatória) | F1 | F2 | F3 |
|-----------------------------------|-----------------|----|----|
| 1 | Parateck® M 200 | 0 | 0 |
| 2 | Compressol® SM | 10 | 20 |
| 3 | Compressol® SM | 0 | 0 |
| 4 | Parateck® M 200 | 0 | 0 |
| 5 | Parateck® M 200 | 0 | 20 |
| 6 | Compressol® SM | 0 | 20 |
| 7 | Compressol® SM | 0 | 20 |
| 8 | Parateck® M 200 | 10 | 20 |
| 9 | Parateck® M 200 | 10 | 20 |
| 10 | Compressol® SM | 10 | 20 |
| 11 | Parateck® M 200 | 10 | 0 |

(Continua)

(Continuação)

| | | | |
|----|----------------|----|----|
| 12 | Compressol® SM | 0 | 0 |
| 13 | Parteck® M 200 | 10 | 0 |
| 14 | Parteck® M 200 | 0 | 20 |
| 15 | Compressol® SM | 10 | 20 |
| 16 | Parteck® M 200 | 10 | 0 |
| 17 | Compressol® SM | 10 | 0 |
| 18 | Parteck® M 200 | 0 | 20 |
| 19 | Compressol® SM | 10 | 0 |
| 20 | Parteck® M 200 | 10 | 20 |
| 21 | Compressol® SM | 10 | 0 |
| 22 | Compressol® SM | 0 | 0 |
| 23 | Parteck® M 200 | 0 | 0 |
| 24 | Compressol® SM | 0 | 20 |

Fonte: Elaboração própria do autor.

Tabela 3.2 – Comprimidos orodispersíveis de Avanafila (200mg). Peso: 650 mg/comprimido

| Classe | Descrição | Fornecedor | Quantidade (% p/p) |
|--------------------|--|----------------------|--------------------|
| Ativo | Avanafila | Musechem | 30,77 (200mg) |
| Diluyente | Parteck® M 200 (Manitol) | Merck | q.s.p 100 |
| Diluyente | Compressol® SM (Sorbitol e Manitol) | SPI Pharma | q.s.p 100 |
| Aglutinante Seco | L-HPC (NBD-022) (Hidroxipropilcelulose de baixa substituição) | ShinEtsu Chemical | 0 ou 10 |
| Aglutinante Seco | Avicel pH 102 (Celulose Microcristalina) | Dupont | 0 ou 20 |
| Superdesintegrante | Kollidon CL-SF (Crospovidona) | BASF | 7 |
| Mascarador | Aspartame | Natulab | 0,5 |
| Mascarador | Aromatizante de Menta | Symrise | 1 |
| Deslizante | Aerosil® 200 (Dióxido de Silício Coloidal) | Henrifarma | 1 |
| Lubrificante | Alubra® (Estearil fumarato de sódio) | Dupont | 1 |
| Total | | | 100 |

q.s.p: quantidade suficiente para. Fonte: Fonte: Elaboração própria do autor.

O diluente foi considerado um fator do delineamento experimental, pois como é o componente de maior quantidade na formulação e, portanto, deve possuir uma funcionalidade que controle os problemas de fluxo, compressibilidade e compactabilidade associados à AVN. Um dos diluentes escolhidos foi o Parteck® M 200, que, de acordo com a literatura e o fabricante, possui alta capacidade de diluição, atribuindo à formulação melhores propriedades de fluxo, compressibilidade e compactabilidade. O Parteck® M 200 é um excipiente que vem sendo utilizado em processos de CD para a produção de comprimidos orodispersíveis com adequada dureza e rápida desintegração, além disso, em contato com a boca gera uma sensação agradável ao usuário [87-89].

O outro diluente escolhido foi o Compressol® SM que, por ser um co-processado entre o sorbitol e o manitol, supera os desafios tecnológicos associados ao sorbitol, por exemplo, de ser um material higroscópico, e gera um sinergismo com propriedades interessantes para um orodispersível. No caso, o Compressol® SM foi escolhido por contribuir no processo de CD, possuir boa compactabilidade, aprimorar o processo de mistura da formulação e o seu fluxo de pós [89,90].

O L-HPC tipo NBD-022 foi considerado como um fator, pois é relatado como um excipiente farmacêutico com propriedades úteis para a preparação tanto de orodispersíveis, quanto de comprimidos por CD. Isso porque, tanto o fornecedor quanto a literatura descrevem que esse material contribui para a melhora da compressibilidade e compactabilidade, gerando comprimidos com adequada dureza, sem afetar o tempo de desintegração que é desejável para os orodispersíveis. Por exemplo, a patente concedida US 11167031 (2021) [91], descreve que o L-HPC tipo NBD-022 permite uma desintegração de até 20 segundos ou menos, ainda mantendo a adequada dureza do comprimido orodispersível. Um fato que não ocorre em tipos de L-HPC, como o LH-31, NBD-021 etc [89,91,92].

Por fim, o Avicel® PH-102 foi considerado como um fator, pois é um excipiente farmacêutico comum em preparações de orodispersíveis, além de possuir aplicabilidade em aprimorar o processo de CD e o fluxo de pós da formulação [89,92,93].

3.4. Conclusão

Este trabalho apresentou uma nova abordagem para a geração de formas farmacêuticas inovadoras, com diferentes blocos de etapas que abordam a definição

da oportunidade, o problema, informações fundamentais para o desenvolvimento farmacotécnico, a solução técnica (formulação) e o QbD. A abordagem demonstrou-se capaz de englobar tópicos fundamentados na literatura que podem aumentar as chances de criar valor ao cliente com a forma farmacêutica desenvolvida, reduzindo os riscos de rejeição no mercado, além de riscos tecnológicos e regulatórios/legais.

A abordagem foi testada dentro de limites teóricos e mostrou-se promissora ao propor o delineamento de um comprimido orodispersível de AVN inovador. As patentes desempenharam um papel crucial para a execução da abordagem, contribuindo especialmente na identificação de oportunidades e problemas técnicos, além de confirmar a originalidade da proposta em relação ao estado da técnica. No entanto, embora este estudo considere a abordagem como promissora, reconhece-se que ela não foi testada integralmente. Portanto, novos testes são recomendados, abrangendo a execução completa da abordagem, incluindo aspectos práticos como entrevistas com clientes e demais envolvidos na tecnologia, além da realização de testes laboratoriais.

3.5 Referências

- [1] INTERNATIONAL FEDERATION OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS & ASSOCIATIONS (IFPMA). **The Pharmaceutical Industry and Global Health: Facts and Figures 2022**. Geneva, set. 2022. Disponível em: <https://www.ifpma.org/publications/facts-and-figures-2022-the-pharmaceutical-industry-and-global-health/>. Acesso em: 07 jul. 2023.
- [2] EVALUATE. **World Preview 2021, Outlook to 2026**. EvaluatePharma, 14 ed. Jul. 2021. Disponível em: <https://www.ifpma.org/publications/facts-and-figures-2022-the-pharmaceutical-industry-and-global-health/>. Acesso em: 07 jul. 2023.
- [3] PARANHOS, Julia; MERCADANTE, Eduardo; HASENCLEVER, Lia. Os esforços inovativos das grandes empresas farmacêuticas no Brasil. **Revista Brasileira de Inovação**, [S.L.], v. 19, p. 1-28, 22 jul. 2020. Universidade Estadual de Campinas. <http://dx.doi.org/10.20396/rbi.v19i0.8655780>.
- [4] ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA (INTERFARMA). **Guia Interfarma 2022**, ago. 2022. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/wp-content/uploads/2022/08/Guia-Interfarma-2022.pdf>. Acesso em: 07 jul. 2023.
- [5] BRASIL. LEI Nº 13.243, de 11 de Janeiro de 2016. Dispõe sobre estímulos ao desenvolvimento científico, à pesquisa, à capacitação científica e tecnológica e à inovação. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 12 jan. 2016.

[6] DINIZ, Daniela Martins; CRUZ, Marina de Almeida; CORREA, Victor Silva. FATORES CRÍTICOS DA TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO ENTRE UNIVERSIDADE E EMPRESA (U-E). **Read. Revista Eletrônica de Administração (Porto Alegre)**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 230-252, ago. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-2311.210.83919>.

[7] AULET, Bill. **Disciplined Entrepreneurship: 24 steps to a successful startup**. New jersey: John Wiley & Sons, 2013. ISBN 978-1-118-69228-8.

[8] KIM, W. Chan; RENÉE, Mauborgne Renee. **Blue Ocean Strategy: How to Create Uncontested Market Space and Make the Competition Irrelevant**. Boston: Harvard Business Review Press, 2015. ISBN: 978-1-625-27449-6.

[9] BLANK, Steve; DORF, Bob. **The Startup owner's manual: The step-by-step guide for building a great company**. New York, K & S Ranch, 2012. ISBN: 978-0-984-99930-9.

[10] FURR, Nathan; DYER, Jeff. **The Innovator's Method: Bringing the Lean Startup into your Organization**. Boston: Harvard Business Review Press, 2014. SBN: 978-1-62527-146-4.

[11] ALI, Javed; PRAMOD, Kannissery; TAHIR, Mabu; CHAROO, Naseema; ANSARI, Shahidh. **Pharmaceutical product development: a quality by design approach. International Journal Of Pharmaceutical Investigation**, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 129, 2016. EManuscript Technologies. <http://dx.doi.org/10.4103/2230-973x.187350>.

[12] AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin, M. G.. **Aulton's Pharmaceuticals: The Design and Manufacture of Medicines**. 5. ed. London: Elsevier, 2017. ISBN 978-0-7020-7005-1

[13] MITTAL, Bhavishya. **How to Develop Robust Solid Oral Dosage Forms: From Conception to Post-Approval**. New Jersey: Elsevier, 2017. ISBN: 978-0-12-804731-6.

[14] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION Q8(R2), 2009. **ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8(R2)**. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf Acesso em: 08 abr. 2022.

[15] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION Q8(R2), 2005. **ICH guideline Q9 on quality risk management**. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf. Acesso em: 08 abr. 2022.

[16] BARBOSA, Denis Borges. **Tratado da Propriedade Intelectual: Patentes**. Tomo II. 2ª ed. Rio de Janeiro: Lumen Juris, 2017.

[17] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations: The "Orange Book"**. 34 ed. Department of Health and Human Services, U.S, 2014.

[18] STENDRA: Avanafil (Tablets). Luxembourg: Metuchen Pharmaceuticals, LLC. 2023. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/spl/data/bba6396d-6bdd-4d8a-815b-b46b04344840/bba6396d-6bdd-4d8a-815b-b46b04344840.xml>. Acesso em: 22 jun. 2023.

[19] YAMADA, Koichiro; MATSUKI, Kenji; OMORI, Kenji; KIKKAWA, Kohei. **Compostos cíclicos de seis elementos contendo nitrogênio aromático, composição farmacêutica e uso do mesmo**. PI 0014526-2. Depositante: Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Depósito: 13 set. 2000.

[20] REYVOW. Lasmiditan (Tablets). Indianapolis: Eli Lilly and Company, 2019. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/spl/data/5ef14cf2-d634-4a7b-9254-4cc480e8a48d/5ef14cf2-d634-4a7b-9254-4cc480e8a48d.xml>. Acesso em: 21 jun. 2023

[21] COHEN, Michael Philip; KOHLMAN, Daniel Timothy; MANCUSO, Vincent; LIANG, Sidney Xi; VICTOR, Frantz; XU, Yao-Chang; YING, Bai-Ping; ZACHERL, DeAnna Piatt; ZHANG, Deyi. **Composto piridinoila útil para a ativação de receptores 5-HT1F, formulação farmacêutica, e, uso de um composto**. PI 0308495-7. Depositante: Eli Lilly And Company. Depósito: 27 mar. 2003.

[22] SERNA-GALLEGOS, Tasha R.; LA-FARGUE, Christopher J.; TEWARI, Krishnansu S. The Ecstasy of Gold: patent expirations for trastuzumab, bevacizumab, rituximab, and cetuximab. **Recent Patents On Biotechnology**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 101-112, 12 jun. 2018. Bentham Science Publishers Ltd. <http://dx.doi.org/10.2174/1872208311666171122152131>.

[23] PORATH, Daniel. Size and dynamics of order-of-entry effects in pharmaceutical markets. *International Journal Of Market Research*, [S.L.], v. 60, n. 1, p. 50-66, jan. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1470785317744669>.

[24] DEROSA, Giuseppe; D'ANGELO, Angela; PRETI, Paola Stefania; MAFFIOLI, Pamela. Evaluation of the Effect on Sexual Performance of a Nutraceutical Combination Containing Alpha Lipoic Acid, Vitis vinifera L. and Ginkgo biloba, Compared to Placebo, Avanafil or a Combination of Nutraceutical Plus Avanafil in Males with Type 2 Diabetes Mellitus With Erectile Dysfunction. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 13, p. 1-8, 7 abr. 2022. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.847240>.

[25] MURAKAMI, Hideki; TAKEBE, Shoji. **Preparations for oral administration**. Depositante: Tanabe Seiyaku Co. WO2002020058. Depósito: 09 set 2001.

[26] ELKAMSHOUSHI, Abdelaal M.; BADAIE, Noha M.; KABARY, Mohamed G.; OMAR, Shaimaa I.. Evaluation of daily avanafil efficacy in improving the endothelial function in Egyptian males with erectile dysfunction. *Andrologia*, [S.L.], v. 53, n. 1, p. 1-8, 28 out. 2020. **Hindawi Limited**. <http://dx.doi.org/10.1111/and.13833>.

[27] KUMAR, Manish; PATHADE, Amey D; GUPTA, S Vijayabhaskara; GOYAL, Sanjay; RATH, Debadarshi; THAKRE, Manish; SANMUKHANI, Jayesh; MITTAL, Ravindra. Efficacy and safety of avanafil as compared with sildenafil in the treatment

of erectile dysfunction: a randomized, double blind, multicenter clinical trial. **International Journal Of Urology**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 351-359, 26 jan. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/iju.14785>.

[28] LIAO, Xinyang; QIU, Shi; BAO, Yige; WANG, Wanyu; YANG, Lu; WEI, Qiang. Comparative efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction in diabetic men: a bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. **World Journal Of Urology**, [S.L.], v. 37, n. 6, p. 1061-1074, 6 dez. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-018-2583-1>.

[29] WANG, Hongtao; YUAN, Jinqiu; HU, Xiaolong; TAO, Ke; LIU, Jiaqi; HU, Dahai. The effectiveness and safety of avanafil for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. **Current Medical Research And Opinion**, [S.L.], v. 30, n. 8, p. 1565-1571, 14 abr. 2014. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2014.909391>.

[30] BERGES, Richard; SCHREMMER, Dieter; LIMBERG, Roger. Avanafil zur Therapie der erektilen Dysfunktion in der Praxis. **Mmw - Fortschritte Der Medizin**, [S.L.], v. 159, n. 5, p. 16-21, jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s15006-017-9804-1>.

[31] OMENS. **O Grande Tabu da Disfunção Erétil**. Instituto de Pesquisa DATAFOLHA, dez. 2020. Disponível em: <https://omens.com.br/pesquisa-datafolha-problemas-de-erecao>. Acesso: 25 jun 2023.

[32] GE, Depei; QIHUA, Wu. **Avanafil preparation and preparation method thereof**. Depositante: Anhui Lianchuang Pharmaceutical Chemistry Co Ltd. CN104188934. Depósito: 16 set 2014.

[33] ZHANG, Jiahong. *et al.* **Avanafil tablet and preparation method thereof**. Depositante: Shandong Province Pharmaceutical Sciences. CN105663066. Depósito: 07 abr. 2016.

[34] BROMAN, Calvin Theodore; SHEU, Eric. **Orally disintegrating dosage form for administration of avanafil, and associated methods of manufacture and use**. Depositante: Vivus Inc. WO2015176008. Depósito: 15 mai. 2015.

[35] YI, Chongqin. *et al.* **Avanafil effervescent dry suspension and preparation method thereof**. Titular: Univ Peking Founder Group CO. CN104248625. Depósito: 25 jun. 2013. Concessão: 31 dez. 2014

[36] YAN, Jie; LI, Xuan. **Avanafil pharmaceutical composition**. Depositante: Tianjin Hankang Pharmaceutical Biotechnology Co LTD. CN104644579. Depósito: 25 nov. 2013.

[37] SUGIMOTO, Masaaki. *et al.* **Tablets quickly disintegrated in oral cavity**. Depositante: Tanabe Seiyaku CO. WO2002064119. Depósito: 12 fev. 2002.

[38] SUGIMOTO, Masaaki; KITAOKA, Kenichi; SAITO, Yasunori; UEMURA, Katsuji. **Orally rapidly disintegrating tablet, and process for producing same.** Depositante: Mitsubishi Tanabe Pharma Corp. WO2010061846. Depósito: 25 nov. 2009.

[39] WEI, Guo. *et al.* **Water Insoluble Drug's Film Agent Able To Provide High Drug Loading And Preparation Method Thereof.** Depositante: Guangzhou Regenex Corp. CN104739809A. Depósito: 30 dez. 2013.

[40] SONG, Dae Kun *et al.* **Composition for Oral Fast Dissolving film and pharmaceutical for Oral Fast Dissolving film containing PDE5 inhibitor drugs.** KR1383430. Depositante: Kwang Dong Pharm Co LTD. Depósito: 26 jan 2012.

[41] LEANE, Michael; PITT, Kendal; REYNOLDS, Gavin. A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms. **Pharmaceutical Development And Technology**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 12-21, 27 ago. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/10837450.2014.954728>.

[42] ZHU, Haibei; WANG, Ziyou; LI Zhipeng; ZENG Tao. **Method for preparing avanafil raw material medicine.** Depositante: Kpc Pharmaceuticals Inc. CN106496201. Depósito: 31 out. 2016.

[43] YOUMAO, Qi. **Pyrrolidyl pyrimidine methanesulfonamide derivatives and preparation method thereof.** Depositante: Youmao Qi. CN101798301. Depósito: 13 abr. 2010.

[44] CIFTER, Umit; TURKYLMAZ, Ali; MUTLU, Onur. **Novel orally administered pharmaceutical formulations.** Depositante: Sanovel Ilac Sanayi Ve Ticaret. WO2014027975. Depósito: 13 ago. 2013.

[45] WANG, Liqiang. **Composition for impotence and premature ejaculation.** Depositante: WANG, Liqiang. CN103340869. Depósito: 28 jun 2013. Concessão: 09 out. 2013.

[46] MA, Lihong; LIU, Xiaoming; QI, Yaqing. **Preparation method of preparation for treatment of erectile dysfunction.** Depositante: Beijing Shenlanhai Biology Medicine Tech CO. CN106309386. Depósito: 16 jun. 2015.

[47] AHMED, Osama A. A.; BADR-ELDIN, Shaimaa, M.. **Development of an optimized avanafil-loaded invasomal transdermal film.** Depositante: Univ King Abdulaziz. US10751294. Depósito: 6 nov 2019. Concessão: 25 ago. 2020.

[48] EL-SAY, Khalid M. *et al.* **Transfersome-containing transdermal film formulations and methods of use.** Depositante: Univ King Abdulaziz. US11185513. Depósito: 7 mai 2021. Concessão: 30 nov. 2021.

[49] WEERS, Jeffrey. *et al.* **Methods and compositions for treatment of pulmonary hypertension and other lung disorders.** Depositante: Respira Therapeutics Inc. WO2018112258. Depósito: 14 dez. 2017.

[50] DOCHERTY, John.; BUNKA, Christopher Andrew. **Enhancement of delivery of lipophilic active agents across the blood-brain barrier and methods for treating central nervous system disorders**. Depositante: Poviva Tea LLC. WO2019245639. Depósito: 16 Abr. 2019.

[51] TURKYILMAZ, Ali; GULAY, Yelken. **Novel effervescent sachet formulations of dapoxetine and a pde5 inhibitor**. Depositante: Sanovel ilac sanayi ve ticaret. WO2014027982. Depósito: 15 ago 2013.

[52] YANG, Huxing. *et al.* **Refining method of avanafil**. Depositante: China Union Chempharma Suzhou Co Ltd. CN108690000. Depósito: 29 jun. 2018.

[53] YI, Chongqin. *et al.* **Amorphous form of avanafil, preparation method of, application and medicine composition of amorphous form of avanafil**. Depositante: Univ Peking Founder Group Co. CN104628707. Depósito: 13 nov. 2013.

[54] YI, Chongqin. *et al.* **Avanaphil crystal form as well as preparation method, application and pharmaceutical composition thereof**. Depositante: Univ Peking Founder Group Co. CN104628708. Depósito: 13 nov 2013.

[55] LEE, Chang-Kyoo; PARK, Sang-Geun. **Time-delayed sustained release pharmaceutical composition comprising dapoxetine for oral administration**. Depositante: Navipharm Co Ltd. WO2012005500. Depósito: 05 jul. 2011.

[56] HAO, Cheng. **Pharmaceutical composition for treating male erectile dysfunction and application thereof**. Depositante: Nanjing Anggu Pharmaceutical Technology Co Ltd. CN104706639. Depósito: 24 mar 2015. Concessão: 22 set. 2017.

[57] ROSENBERG, Leon I. **Method of Treating Insomnia**. US20170071945. Depositante: Rosenberg, Leon I. Depósito: 16 set 2016.

[58] CAPRIO, James J. **Compositions and Methods For Treatment Of Erectile Dysfunction**. US20180161284. Depositante: Caprio, James J. Depósito: 16 fev 2017.

[59] RAY, Palmer. **A pharmaceutical composition and method of use of same**. WO2020006606. Depositante: Helium 3 Resources PTY LTD. Depósito: 05 jul 2019.

[60] LI, Jinmei; CHEN, Jiamei; LU, Tongbu. **Avanafil-citric acid eutectic crystal and preparation method therefor**. Depositante: Univ Sun Yat Sen. CN106866638. Depósito: 23 mar. 2017.

[61] MILETO, Vincent; RIDALL Mark; WINSLOW, Simon. **Rapidly infusing compositions for oral mucosal delivery and methods**. Depositante: Orcosa inc. WO2022104091. Depósito: 12 nov 2021.

[62] PARTHASARADHI, Reddy Bandi. *et al.* **Polymorphs of Avanafil**. Depositante: Hetero Research Foundation. WO2014174529. Depósito: 22 abr. 2014.

[63] THIRUMALAI, Rajan Srinivasan; ESWARAI AH, Sajja; SATYANARAYANA, Komati. **Process for the preparation of (s)-4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-**

2-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]-n-(2-pyrimidinyl methyl-5-pyrimidine carboxamide. Depositante: Msn lab private Ltd. WO2015001567. Depósito: 30 jun 2014.

[64] GAO, Dalong. *et al.* Preparation method of 4-[(3-chlorine-4-methoxyl benzyl) amino]-2-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidyl]-pyrimidine-5-nonanoic acid-ethyl ester. Depositante: Qilu Tianhe Pharmaceutical Co. CN104356115. Depósito: 21 nov 2014. Concessão: 24 ago. 2016.

[65] LI, Guangyun; WANG, Jingmei; LYU, Zhitao. **Refining method for avanafil**. Depositante: Shandong Chengchuang Pharmaceutical R&D CO. CN106336401. Depósito: 15 jul 2015. Concessão: 28 mai. 2019.

[66] XU, Xuenong. **Preparation method of Avanafil**. Depositante: Suzhou Mingrui Medical Technology CO. CN103254179. Depósito: 23 mai 2013. Concessão: 10 nov. 2014.

[67] XU, Xuenong. **Preparation method of Avanafil**. Depositante: Suzhou Mingrui Medical Technology CO. CN103254180. Depósito: 23 mai 2013. 23 jul. 2014.

[68] XU, Xuenong. **Method for preparing avanafil**. Depositante: SUZHOU MINGRUI MEDICAL TECHNOLOGY CO. CN103265534. Depósito: 23 mai 2013. Concessão: 23 jul. 2014.

[69] XU, Xuenong. **Avanafil preparation method**. Depositante: SUZHOU MINGRUI MEDICAL TECHNOLOGY CO. WO2014187273. Depósito: 16 mai 2014.

[70] SLAVKOVA, Marta; BREITKREUTZ, Jörg. Orodispersible drug formulations for children and elderly. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 75, p. 2-9, jul. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2015.02.015>.

[71] MARANO, Stefania; GHIMIRE, Manish; MISSAGHI, Shahrzad; RAJABI-SIAHBOOMI, Ali; CRAIG, Duncan Q. M.; BARKER, Susan A.. Development of Robust Tablet Formulations with Enhanced Drug Dissolution Profiles from Centrifugally-Spun Micro-Fibrous Solid Dispersions of Itraconazole, a BCS Class II Drug. **Pharmaceutics**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 802, 1 mar. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15030802>.

[72] FARA, Deeb Abu; AL-HMOUD, Linda; RASHID, Iyad; CHOWDHRY, Babur Z.; BADWAN, Adnan. Understanding the Performance of a Novel Direct Compression Excipient Comprising Roller Compacted Chitin. **Marine Drugs**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 115, 17 fev. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/md18020115>.

[73] AODAH, Alhussain H.; FAYED, Mohamed H.; ALALAIWE, Ahmed; ALSULAYS, Bader B.; ALDAWSARI, Mohammed F.; KHAFAGY, El-Sayed. Design, Optimization, and Correlation of In Vitro/In Vivo Disintegration of Novel Fast Orally Disintegrating Tablet of High Dose Metformin Hydrochloride Using Moisture Activated Dry Granulation Process and Quality by Design Approach. **Pharmaceutics**, [S.L.], v. 12, n. 7, p. 598, 27 jun. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12070598>.

[74] SHANMUGAM, Srinivasan. Granulation techniques and technologies: recent progresses. **Bioimpacts**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 55-63, 15 ago. 2017. Maad Rayan Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.15171/bi.2015.04>.

[75] GARG, Vivek; MALLICK, S.s.; GARCIA-TRINANES, Pablo; BERRY, Robert James. An investigation into the flowability of fine powders used in pharmaceutical industries. **Powder Technology**, [S.L.], v. 336, p. 375-382, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2018.06.014>.

[76] COSTA, Nuno F. da; DANIELS, Rolf; FERNANDES, Ana I.; PINTO, João F.. Downstream Processing of Amorphous and Co-Amorphous Olanzapine Powder Blends. **Pharmaceutics**, [S.L.], v. 14, n. 8, p. 1535, 23 jul. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14081535>.

[77] ILIĆ, Ilija; KÁSA, Peter; DREU, Rok; PINTYE-HÓDI, Klara; SRČIČ, Stane. The compressibility and compactibility of different types of lactose. **Drug Development And Industrial Pharmacy**, [S.L.], v. 35, n. 10, p. 1271-1280, 26 maio 2009. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/03639040902932945>.

[78] ZHAO, J; BURT, H; MILLER, R. The Gurnham equation in characterizing the compressibility of pharmaceutical materials. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 317, n. 2, p. 109-113, 24 jul. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.02.054>.

[79] GHORI, Muhammad u. Powder Compaction: compression properties of cellulose ethers. **British Journal Of Pharmacy**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 19-29, 15 nov. 2016. University of Huddersfield Press. <http://dx.doi.org/10.5920/bjpharm.2016.09>.

[80] SANTL, Maja; ILIĆ, Ilija; VREČER, Franc; BAUMGARTNER, Saša. A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: the impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 414, n. 1-2, p. 131-139, jul. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.05.025>.

[81] HIRSCHBERG, Cosima; SUN, Changquan Calvin; RANTANEN, Jukka. Analytical method development for powder characterization: visualization of the critical drug loading affecting the processability of a formulation for direct compression. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, [S.L.], v. 128, p. 462-468, set. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2016.06.014>.

[82] CHEN, Hongbo; ABURUB, Aktham; SUN, Changquan Calvin. Direct Compression Tablet Containing 99% Active Ingredient—A Tale of Spherical Crystallization. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 108, n. 4, p. 1396-1400, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.xphs.2018.11.015>.

[83] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. 6ª ed. Brasília, 2019.

[84] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets**; Office of Pharmaceutical Science in the Center for Drug

Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration: Silver Spring, MD, USA, 2008.

[85] VISHALI, T; DAMODHARAN, N. Orodispersible Tablets: a review. **Research Journal Of Pharmacy And Technology**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 2522, 2020. A and V Publications. <http://dx.doi.org/10.5958/0974-360x.2020.00449.7>.

[86] CALIXTO, Jair; SILVA, Diego. **Diretrizes para Gerenciamento de Riscos nos Processos da Indústria Farmacêutica**. 2 ed. São Paulo, Sindusfarma, 2018.

[87] MERCK. **Parteck® Excipients: Intelligent Formulation Made Easy**. Frankfurter, Merck KGaA, 2017.

[88] ALHUSBAN, Farhan A.; EL-SHAER, Amr M.; JONES, Rhys J.; MOHAMMED, Afzal R.. Recent Patents and Trends in Orally Disintegrating Tablets. **Recent Patents On Drug Delivery & Formulation**, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 178-197, 1 nov. 2010. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/187221110793237574>.

[89] SHESKEY, Paul J.; COOK, Walter G.; CABLE, Colin, G. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 8 ed. London, Pharmaceutical Press, 2017.

[90] SPI PHARMA. **Orally Dispersible Technologies Brochure. 2019**. Disponível em: https://www.spipharma.com/media/3317/orally-dispersible-technologies_final-spread-091119.pdf. Acessado em 12 jul. 2023.

[91] YOICHI, Osaka Higashiyama et al. **Additive Composition for Orally Disintegrating Tablet**. US 11167031. Depositante: Sawai Pharmaceutical Co. LTD. Concedido em: 09 nov. 2021. Depósito: 6 mar. 2019.

[92] MISHRA, Saurabh M; SAUER, Andreas. Effect of Physical Properties and Chemical Substitution of Excipient on Compaction and Disintegration Behavior of Tablet: a case study of low-substituted hydroxypropyl cellulose (l-hpc). **Macromol**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 113-130, 4 mar. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/macromol2010007>.

[92] DUPONT. **Pharma Solutions: Avicel® Selection Guide**. Nutrition & Biosciences, 2020. Disponível em: https://www.pharmaexcipients.com/product/avicel-ph-102/?attachment_id=173513&download_file=375lbqjgov98. Acessado em: 12 jul. 2023.

[93] YASMIN, Riffat; SHOAI B, Muhammad Harris; AHMED, Farrukh Rafiq; QAZI, Faaiza; ALI, Huma; ZAFAR, Farya. Aceclofenac fast dispersible tablet formulations: effect of different concentration levels of avicel ph102 on the compactional, mechanical and drug release characteristics. **Plos One**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 1-16, 12 fev. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0223201>.