

VOTO Nº 012 DIRE5/ANVISA/2019/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.919275/2019-88

Expediente nº 0828932/18-8

Empresa: Stichting Sanammad

Ementa: Retorno de vistas frente ao recurso administrativo contra a decisão de não anuência a pedido de patente, relacionado a uma composição de goma de mascar contendo um composto canabinóide. Ausência de discussão aprofundada frente à segurança da forma farmacêutica do produto. Voto por CONHECER DO RECURSO, NEGAR PROVIMENTO.

Área responsável: CRES1/GGREG

Relator WILLIAM DIB

1. **Relatório**

1. Trata-se de retorno de vistas frente ao recurso administrativo contra a decisão de não anuência a pedido de patente, relacionado a uma composição de goma de mascar contendo um composto canabinóide, aplicável no tratamento da dor.
2. O pedido de invenção PI0910094-6, da requerente Stichting Sanammad, corresponde ao Processo de Propriedade Industrial – Farmacêutico, foi protocolado sob o expediente nº 281167/18-7, em 11/4/2018, sendo negado posteriormente.
3. O referido recurso foi pautado na ROP 12/2019, ocasião na qual, solicitei vistas para apuração dos fatos e esclarecimentos necessários.
4. É em síntese o relatório.

1. **Do indeferimento**

5. O pedido de patente foi indeferido pois, conforme avaliação da Coordenação de Propriedade Intelectual (COOPI), as substâncias canabinóides e seus derivados, contidas neste pedido de patente, estariam relacionadas entre aquelas proibidas no país, de acordo com a Lista E e F, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e suas atualizações. Portanto, a COOPI concluiu que a invenção não era patenteável, uma vez

que seu objeto seria contrário à saúde pública, nos termos do art. 18, I da Lei nº. 9.279/1996.

6. Neste sentido, diante dos fatos constatados no presente processo e da análise efetuada por esta Agência, e do não atendimento ao §2º do art. 4º, da Resolução - RDC nº 168, de 2017, a COOPI pela denegação da anuência ao presente pedido.
7. Tal decisão, foi mantida pela área técnica através do Despacho de Não Retratação nº 069/18 COOPI/GGMED.

2. **Análise**

5. A COREC, em sua análise, destacou os compromissos de Convenções Internacionais assumidos pelo país, no âmbito da Organização das Nações Unidas (ONU), e que produtos relacionados à planta *Cannabis sp.* são controlados pela Convenção Única sobre Entorpecentes de 1961, promulgada pelo Decreto nº 54.216, de 24 de agosto de 1964, e pela Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971, promulgada pelo Decreto nº 97.388, de 14 de março de 1977.
6. Segundo o entendimento daquela área, tais Convenções determinam que o uso destes produtos deve ser proibido pelos países, exceto para fins médicos ou científicos, de forma muito limitada.
7. A COREC manteve o entendimento, portanto, de que a planta *Cannabis sp.* e substâncias derivadas desta, como o objeto do pedido de patente, estão sob controle das Listas E e F, do Anexo I, da Port. 344/1998 e que o uso desta planta e produtos derivados dela, não deixou de ser proibido no país.
8. Em relação à possibilidade de enquadramento do produto nas Listas A3 e C1 da Portaria SVS/MS nº 344/1998, a COREC considerou que tais listas não compreendem a possibilidade geral de uso da *Cannabis sp.* e demais substâncias derivadas e que o enquadramento da substância CBD nos controles da lista C1 é aplicável apenas quando a mesma de tratar de substância de origem sintética, tendo em vista que quando presente em extratos e tinturas, por exemplo, outros canabinóides também estarão presentes.
9. Destacou que o PI0910094-6 não especifica se as composições pleiteadas vão compreender um canabinóide ou seu derivado natural ou sintético. Segundo a COREC, a descrição do pedido de patente limitou-se a informar, genericamente, que “o principal constituinte ativo da *Cannabis* é o Δ -9 THC ou dronabinol, além de outros componentes ativos como o canabidiol (CBD) e canabicromeno (CBC)”. Destacou, ainda, que no ensaio analítico foram identificados os canabinóides canabicromeno (CBC), dihidrocanabinol (DHC) e tetrahydrocanabinol (THCC4), além do THC e CBD, na goma de mascar preparada.
10. Por fim, considerando-se o produto objeto do recurso e suas especificidades, a COREC admitiu a possibilidade de superar os impedimentos à concessão da anuência prévia para este pedido de patente se explicitado no quadro reivindicatório, de forma clara e inequívoca pela requerente, que as composições pleiteadas não compreendem um canabinóide ou um derivado do mesmo considerado proscrito, oportunizando nova chance de manifestação após reexame da matéria pela COOPI.

3. **Voto**

1. **Do voto da DIRE2**

5. O voto proferido pela Relatora da matéria, na ROP 12/2019, apresentou uma breve análise frente ao marco regulatório relacionado ao uso dos canabinóides e os rumos que a regulação vem adotando para esses produtos.
6. Destacou a composição e possível indicação do produto, onde no PI0910094-6, tal produto compreende canabinóides e contém 5 mg de CB e 5 mg de THC para o tratamento da dor, espasticidade da esclerose múltipla, doença inflamatória do intestino e doença de Chron, finalizando que não é possível uma conclusão robusta quanto às composições existentes no produto objeto do pedido de patente.
7. Concluiu que há a possibilidade de superar os impedimentos à concessão da anuência prévia para este pedido de patente se explicitado no quadro reivindicatório, de forma clara e inequívoca pela requerente, que as composições pleiteadas não compreendem um canabinóide ou um derivado desse considerado proscrito, ou seja, oportunizando nova chance de manifestação e reexame da matéria pela COOPI.
8. Destacou, portanto, que a concessão de uma patente não autoriza a comercialização de qualquer produto no mercado brasileiro, mas tão somente o direito do titular de impedir terceiros de explorar o objeto da patente.

2. Análise da DIRE5

9. Inicialmente, cabe destacar a finalidade de um pedido de patente e sua relação com a disponibilização de um produto ou medicamento no mercado.
10. De acordo com o Manual para o Depositante de Patentes do INPI, disponível em <http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente>, patente é definida como “um título de propriedade temporário, oficial, concedido pelo ESTADO, por força de lei, ao seu titular ou seus sucessores (pessoa física ou pessoa jurídica), que passam a possuir os direitos exclusivos sobre o bem, seja de um produto, de um processo de fabricação ou aperfeiçoamento de produtos e processos já existentes, objetos de sua patente.”
11. A concessão de uma patente não pressupõe a comercialização de um medicamento ou produto, como o do caso em análise, devendo serem obedecidos regramentos específicos, que tratam de registro e disponibilização no mercado, onde são avaliadas a segurança, eficácia e qualidade do produto ou medicamento a ser registrado.
12. Caso a empresa deseje comercializar o medicamento, deverá atender os regramentos específicos das legislações de registro. Reforço assim, a preocupação da Agência quanto ao risco à saúde, que será rigorosamente avaliado quando da análise do pedido de registro sanitário do medicamento.
13. Logo, a finalidade e segurança do uso são alvos de avaliação no momento do registro sanitário e jamais serão concedidas caso seja verificado que a forma farmacêutica, finalidade, uso, segurança, eficácia e qualidade sejam consideradas passíveis de dano ou risco sanitário.
14. A esse respeito, a Lei nº 6.360/1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, dispõe:

Art 12. Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo *antes de registrado no Ministério da Saúde.*

(...)

§ 4º Os atos referentes ao registro e à revalidação do registro somente produzirão efeitos a partir da data da publicação no Diário Oficial da União.

(...)

(Destaque nosso)

- o. Em uma análise preliminar do pedido de anuência de patente, esta relatoria não vislumbrou uma discussão técnica detalhada, promovida pela COOPI, que poderia permear o risco sanitário inerente à forma farmacêutica e uso pleiteado pelo requerente, e assim, de forma embasada, negar o referido pedido solicitado.
- p. No entanto, esta Relatoria considera que esta avaliação é essencial para a análise do referido pedido e para tal, faço as seguintes considerações técnicas frente às limitações possíveis relacionadas a forma farmacêutica objeto da patente:
 - a. A quantidade de substância ativa extraída de uma goma de mascar depende da intensidade da mastigação e a quantidade absorvida depende da quantidade extraída e das perdas que ocorrem na cavidade bucal devido à deglutição ou expectoração;
 - b. Existe a possibilidade de perdas do ativo na cavidade oral devido a diluição salivar;
 - c. Diferentes perfis de mastigação podem gerar diferentes perfis de liberação do ativo da goma de mascar;
 - d. Pode ocorrer a absorção inadequada do ativo devido ao período curto de exposição em razão da alimentação, fala ou ingestão de líquidos;
 - e. A liberação *in vivo* e *in vitro* do fármaco da goma de mascar depende não apenas dos fatores de formulação, mas também da porção dos ingredientes ativos e das características individuais de mastigação, da hidrossolubilidade do ativo, fatores inerentes a formulação da goma de mascar, propriedades físico químicas, características individuais do paciente;
 - f. Quando o ingrediente ativo é solúvel em água, a liberação do fármaco é mais rápida do que aqueles ativos com propriedades levemente solúveis em água, e fármacos lipossolúveis enfrentam problemas de liberação adicionais porque eles estão ligados a substâncias lipofílicas da base da goma e são lentamente liberados na cavidade oral;
 - g. A mistura de ingredientes ativos com compostos hidrofílicos ou compostos hidrofóbicos afeta a liberação do fármaco. A liberação às vezes mais rápida não significa a liberação mais completa de uma preparação; em vez disso, formulações com perfis de liberação mais lentos geralmente mostram uma liberação mais completa do fármaco;
 - h. Ingredientes mais solúveis em saliva serão imediatamente liberados em poucos minutos após a mastigação, mas os ingredientes altamente lipossolúveis são primeiramente liberados na base da goma e depois na saliva. A estabilidade da base de goma e seus componentes para enzimas salivares, massa molecular e ionização desempenham um papel importante na liberação e absorção de drogas através da mucosa;
 - i. Velocidade, intensidade, frequência e tipo de características mastigatórias de diferentes indivíduos afetam a liberação de ingredientes ativos. Recomenda-se 60 mastigadas/min para a liberação apropriada dos ingredientes ativos. Mas esses números de mastigação dependem também do tempo de retenção da goma de mascar na boca, onde nos ensaios clínicos, o tempo normal e adequado é de cerca de 30 minutos de mastigação. Essas

diferenças levam a resultados variáveis de liberação de drogas.

- q. Diante desses vários aspectos técnicos atrelados à forma farmacêutica goma de mascar, não está claro para esta relatoria nos documentos apresentados no pedido, que a formulação do objeto de patente alcançaria ação farmacêutica e se o produto, de fato, poderia ser categorizado como medicamento, objeto a ser regulado por esta Agência.
- r. Além disso, há preocupações adicionais inerentes a forma farmacêutica proposta e segurança do produto, os quais trago a seguir, a fim de exemplificar o princípio de cautela adotado por esta Relatoria:
- s. De acordo com a publicação do Journal of the American Medical Association - JAMA, intitulada como “Pediatric Marijuana Exposures in a Medical Marijuana State”^[1], houve um aumento na ingestão não intencional de maconha por crianças pequenas após a modificação das leis de repressão às drogas (descriminalização do uso da maconha) no Colorado. Apesar de ser uma situação diferente da aqui analisada, estes dados nos levam a uma reflexão acerca de exposições acidentais ao produto aqui debatido.
- t. O estudo foi uma revisão retrospectiva de prontuários em um único hospital infantil de atendimento terciário, de modo que nossos resultados podem não ser generalizáveis para outras instituições, mas, como já relatado é suficiente para suscitar uma discussão em torno da segurança do produto em debate.
- u. A referida publicação relata que o aumento das exposições à maconha medicinal pediátrica também pode estar relacionado à melhora da palatabilidade pois, produtos comestíveis como balas, por exemplo, aumentam a atratividade para crianças pequenas.
- v. De acordo com o estudo, a maioria das exposições foi devida à ingestão de maconha medicinal em um produto alimentício, o que demonstra a necessidade de um cuidado maior com este tipo de forma farmacêutica, especificamente para este produto. Ainda, o estigma associado à maconha medicinal, pode causar subnotificações.
- w. Outra publicação, do American College of Emergency Physicians (ACEP), intitulada como “Decriminalizing Pot May Land More Kids in the ER”^[2], destaca o mesmo problema já descrito na publicação citada anteriormente.
- x. Segundo o estudo, produtos comestíveis de alta dose - como doces, biscoitos e chocolates - podem ter desempenhado um papel significativo no aumento da taxa de exposição de crianças, principalmente porque estas não conseguem distinguir entre os produtos que contêm maconha e os que não contêm.
- y. Outro estudo, intitulado “Unintentional Pediatric Exposures to Marijuana in Colorado, 2009-2015”^[3], publicado no JAMA, aborda o tema.
- z. Este foi um estudo retrospectivo de casos apresentados ao Children's Hospital Colorado, Aurora, e casos de exposição no Colorado, entre 1º de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2015.
- aa. Segundo este estudo, a ingestão (74%) foi a via de exposição mais comum para as crianças avaliadas. A gravidade dos sintomas e a necessidade de avaliação médica após a ingestão acidental de um produto à base de Cannabis, observada no estudo, provavelmente resultaram da combinação da idade (criança), da forma (comestível) e da dose (THC) de maconha.
- ab. Ainda, o estudo considerou que a ingestão de produtos comestíveis continua a ser uma das principais fontes de exposição à maconha em crianças e representa um problema único, porque nenhuma outra droga é infundida em uma forma saborosa e apetitosa. Estes produtos saborosos são muitas vezes indistinguíveis dos produtos não infundidos.
- ac. Apenas a adoção de embalagens seguras não garante a restrição do acesso do produto a crianças uma vez que uma embalagem resistente à criança funciona apenas quando o produto é mantido na embalagem original e o sistema de segurança da embalagem permanece intacto, o que implica num armazenamento doméstico adequado.
- ad. De acordo com o estudo, no momento da exposição, os produtos não estavam na

embalagem original em 9% das exposições, e em um adicional de 34%, os produtos de eram inadequadamente armazenados (locais de fácil acesso) ou a criança não estava sendo supervisionada.

- ae. E é nesta celeuma que reside a preocupação desta Relatoria, fato que permeia a finalidade do uso do referido produto e que estaria alinhado ao entendimento expresso nos §1º e 2º do art. 4º da Resolução - RDC nº 168, de 8 de agosto de 2017 que versa sobre o procedimento administrativo relativo à prévia anuência da Anvisa para a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos, regulamentado pela Portaria Conjunta ANVISA-INPI nº 01, de 12 de abril de 2017.

§1º Considera-se que o pedido de patente será contrário à saúde pública quando o produto ou o processo farmacêutico contido no mesmo apresentar risco à saúde.

*§2º O risco à saúde será caracterizado quando o produto farmacêutico compreender, ou o processo farmacêutico resultar em substância **cujo uso tenha sido proibido no país.***

(grifo nosso)

32. Em nenhuma hipótese se admitiria o registro do referido produto se não atrelado ao uso com finalidade medicamentosa. Em recente discussão, destaco que a proposta de Consulta Pública que versa sobre o procedimento específico para registro e monitoramento de medicamentos à base de Cannabis spp., seus derivados e análogos sintéticos, é taxativa quanto a restrição do registro dos referidos medicamentos para as formas farmacêuticas cápsula, comprimido, pó, líquido, solução ou suspensão e cuja via de administração seja oral. Logo, não há previsão para registro de medicamento a base de Cannabis spp. em gomas de mascar.
33. Entendo, portanto, que a discussão aqui trazida não permeia a questão de Cannabis e derivados constarem de listas de substâncias proscritas, haja vista que não existe em nenhuma convenção de drogas, substâncias caracterizadas como lícitas ou ilícitas e que a distinção entre licitude ou ilicitude reside no uso destas substâncias, fato que é regulamentado pela Portaria 344/1998.
34. É neste sentido, que reforço o entendimento de que o objeto da patente não agregou de forma evidente que a finalidade do uso da goma de mascar preencheria as lacunas técnicas que o categorizariam como objeto a ser regulado por esta Agência e de finalidade claramente medicamentosa e muito menos esgotou a preocupação quanto ao risco sanitário inerente a forma farmacêutica proposta.

3. Voto

35. Considerando os aspectos relatados, voto por CONHECER DO RECURSO, NEGAR PROVIMENTO.

Brasília – DF, 09 DE JULHO de 2019.

William Dib

Diretor Anvisa

[1] George Sam Wang, MD; Genie Roosevelt, MD, MPH; Kennon Heard, MD. **Pediatric Marijuana Exposures in a Medical Marijuana State**. JAMA Pediatr. 2013. N° 167(7); p. 630-633. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/1691416?resultClick=1>. Acessado em: 26/06/2019.

[2] **Decriminalizing Pot May Land More Kids in the ER**. 05/02/2014. Disponível em: <http://newsroom.acep.org/2014-02-05-Decriminalizing-Pot-May-Land-More-Kids-in-the-ER>. Acessado em: 26/06/2019.

[3] George Sam Wang, MD; Marie-Claire Le Lait, MS; Sara J. Deakyne, MPH; et al. **Unintentional Pediatric Exposures to Marijuana in Colorado, 2009-2015**. JAMA Pediatr. 2016; 170. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2534480?resultClick=1>. Acessado em: 26/06/2019.



Documento assinado eletronicamente por **William Dib, Diretor**, em 09/07/2019, às 18:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0652245** e o código CRC **96EC8FB2**.