



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

RELATÓRIO DE BUSCA

N.º do Pedido: PI0610030-9 **N.º de Depósito PCT:** US2006/016604
Data de Depósito: 28/04/2006
Prioridade Unionista: JP 2005-131161 (28/04/2005); JP 2005-312076 (27/10/2005)
Depositante: SHIONOGI & CO., LTD. (JP) , VIIV HEALTHCARE COMPANY (US)
Inventor: Brian Alvin Johns, Takashi Kawasuji, teruhiko taishi, YOSHIYUKI TAODA
Título: "Composto, processo para a preparação de um composto, método de tratamento de uma infecção por hiv em um humano, uso de um composto, e, composição farmacêutica "

1 - CLASSIFICAÇÃO **IPC** A01N 43/58, A01N 43/60, A61K 31/50, A61K 31/495, C07D 239/00, C07D 241/36, C07D 471/00, C07D 487/00, C07D 495/00, C07D 497/00

CPC

2 - FERRAMENTAS DE BUSCA

<input type="checkbox"/> EPOQUE	<input checked="" type="checkbox"/> ESPACENET	<input type="checkbox"/> PATENTSCOPE	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> DIALOG	<input checked="" type="checkbox"/> USPTO	<input checked="" type="checkbox"/> SINPI	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> CAPES	<input type="checkbox"/> SITE DO INPI	<input type="checkbox"/> STN	<input type="checkbox"/>

3 - REFERÊNCIAS PATENTÁRIAS

Número	Tipo	Data de publicação	Relevância *
US2005/0054645	A1	10/03/2005	I
EP1297834	A1	02/04/2003	Y
PI0213522	B1	08/09/2004	Y

4 - REFERÊNCIAS NÃO-PATENTÁRIAS

Autor/Publicação	Data de publicação	Relevância *

Observações:

Rio de Janeiro, 19 de abril de 2018.

Carolina Soares Bemvindo Hashimoto
Pesquisador/ Mat. Nº 2675420
DIRPA / CGPAT I/DIFAR-II
Deleg. Comp. - Port. INPI/DIRPA Nº
002/15

* Relevância dos documentos citados:

- A documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância;
- N documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova quando o documento é considerado isoladamente;
- I documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada dotada de atividade inventiva ou de ato inventivo quando o documento é considerado isoladamente

- Y documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada dotada de atividade inventiva quando o documento é combinado com um outro documento ou mais de um;
- PN documento patentário, publicado após a data de depósito do pedido em exame, ou da prioridade requerida para o pedido em exame, cuja data de depósito, ou da prioridade reivindicada, é anterior a data de depósito do pedido em exame, ou da prioridade requerida para o pedido em exame; esse documento patentário pertence ao estado da técnica para fins de novidade, se houver correspondente BR, conforme o Art. 11 §2.º e §3.º da LPI.



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO

N.º do Pedido: PI0610030-9 **N.º de Depósito PCT:**US2006/016604
Data de Depósito: 28/04/2006
Prioridade Unionista: JP 2005-131161 (28/04/2005); JP 2005-312076 (27/10/2005)
Depositante: SHIONOGI & CO., LTD. (JP) , VIIV HEALTHCARE COMPANY (US)
Inventor: Brian Alvin Johns, Takashi Kawasuji, teruhiko taishi, YOSHIYUKI TAODA
Título: “Composto, processo para a preparação de um composto, método de tratamento de uma infecção por hiv em um humano, uso de um composto, e, composição farmacêutica ”

PARECER

Por meio da petição nº 870160053256, de 22/09/2016, foi solicitado o exame prioritário do pedido PI0610030-9, em virtude do artigo 1º, parágrafo 2.º, da Resolução INPI n.º 80 de 19 de março de 2013. A solicitação de exame prioritário (despacho 15.24), foi notificada na RPI n.º 2393, de 16/11/2016, tendo sido concedida, através do despacho 15.24.2, conforme notificado na RPI n.º 2397, de 13/12/2016.

De acordo com o artigo 229-C da Lei nº 10196/2001, que modificou a Lei nº 9279/1996 (LPI), a concessão da patente está condicionada à anuência prévia da ANVISA. Tendo em vista a Portaria Interministerial nº 1065, de 24/05/2012, que altera o fluxo de análise para pedidos de patentes de produtos e processos farmacêuticos, o PI0610030-9 foi encaminhado à ANVISA para as providências cabíveis (despacho 7.4, RPI 2407, de 21/02/2017). Conforme parecer técnico Nº 043/18/COOPI/GGMED/ANVISA, de 20/02/2018 o pedido obteve anuência referente ao disposto no art. 229-C da LPI (despacho 7.5, RPI 2467, de 17/04/2018).

Adicionalmente, o pedido foi objeto de subsídios ao exame de patenteabilidade, nos termos do Artigo 5º da Portaria Conjunta nº 01/2017 ANVISA/INPI. Os subsídios apresentados foram considerados no presente parecer técnico.

Após a análise e devolução do pedido de patente pela ANVISA, damos prosseguimento ao exame técnico.

Subsídios

Foram apresentados três subsídios ao exame técnico do presente pedido, os principais argumentos de cada subsídio estão descritos, de maneira resumida, abaixo:

1) Subsídio apresentado pela ANVISA, por meio do parecer técnico N° 043/17/COOPI/GGMED/ANVISA, de 20/02/2018

Durante as buscas realizadas pela Agência, o seguinte documento foi considerado relevante: US20050054645 (10/03/2005). O documento trata de compostos com o propósito de solucionar o mesmo problema do presente pedido, prover compostos antivirais com utilidade na terapia do HIV. Para a ANVISA, o presente pedido compreende seleção parcial dos objetos descritos no estado da técnica e não possui novidade.

Segundo a Agência, os compostos pleiteados são análogos estruturais dos compostos de D1, o que seria óbvio para um técnico no assunto, contrariando o Artigo 13 da LPI.

O subsídio apresentado ressalta ainda a falta de suficiência descritiva, clareza e precisão das reivindicações, tendo em vista que as mesmas não especificam de forma clara e precisa as características das possibilidades de substituintes da fórmula Markush. Ademais, solicita-se proteção para compostos que não foram objeto de concretização da forma de exemplos representativos da invenção, o que impede a reprodução por um técnico no assunto e a extrapolação de que todos possuam a mesma atividade farmacológica.

O subsídio cita ainda as reivindicações 49, 55-56 como método terapêutico, objeto não considerado invenção nos termos do Artigo 10(VIII) da LPI.

Diante do exposto, a ANVISA não recomenda a concessão do presente pedido.

2. Subsídio apresentado pela Associação Brasileira Interdisciplinar da AIDS (Abia), por meio da petição INPI – No 020170003110, de 13/09/2017

No Subsídio apresentado pela Abia são citados 17 documentos de anterioridades:

D1 – Hazuda, D.J. E colaboradores. Inhibitors of the Strand Transfer That Prevent Integration and Inhibit HIV-1 Replication in Cells. Science, v. 287, 2000

D2 - Grobler JA, Stillmock K, Binghua H, et al. Diketo acid inhibitor mechanism and integrase: implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes, Proc Natl Acad Sci USA. 9945661-6, 2002.

D3 – Wai, JS, et al. 4-aryl-2,4-dioxobutanoic acid inhibitors of HIV-1 integrase and viral replication in cells. J Med Chem, 43:4923-6, 2000

D4 – WO2003/035076

D5 – W020041004657

D6 – P10213522 (W020031035077)

D7 – US20030055071

D8 – PI511623-6 (WO2005118593)

D9 – P10317749 (W02004058757 e W02004/058756)

D10 – US6919351 (W02002030426)

D11 – WO2003062204

D12 – W02004096128

D13 – W01999032450

D14 – US20050054645

D15 – Katritzky, A.R e Singh, S.K.. Microwave-assisted heterocyclic synthesis. Arkivoc (xiii) 68-86, 2003

D16 – US6428810

D17 - US5006344

Segundo a Abia, de acordo com o estado da técnica, o presente pedido não apresenta atividade inventiva devido aos seguintes argumentos:

i. Compostos dietoácidos são descritos no estado da técnica como sendo potenciais inibidores da enzima integrase, conforme D1, D2 e D3

ii. O grupo farmacofórico carboxiamida ($O=C-NH-X-R_2$) é observado em diversos compostos inibidores de integrase, conforme D4-D13

iii. A fórmula Markush pleiteada foi antecipada em D14, conforme observado na figura 33 do subsídio apresentado, reproduzido abaixo:

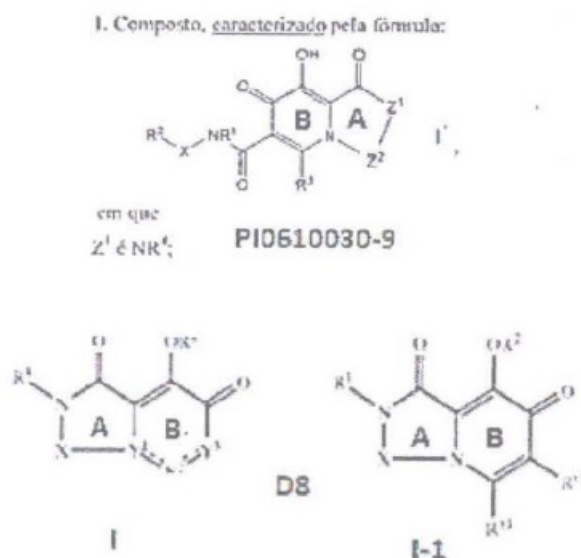


Figura 33: Formulas Markush antecipadas. As letras A e B foram utilizadas, na formula Markush I de PI0610030-9, com a finalidade de facilitar visualização das semelhanças estruturais.

Observa-se ainda que o grupamento amida apresentado na fórmula pleiteada está presente, na mesma posição, em vários exemplos de D14, como nos exemplos 377, 378, 380, 426, 428 de D14.

iv. Não se pode afirmar que ocorreu um efeito técnico inesperado já que é nítido que o planejamento dos compostos reivindicados foi realizado a partir dos ensinamentos do estado da técnica que versa sobre compostos dietoácidos inibidores da enzima integrase.

v. Não foram demonstrados resultados da atividade biológica dos compostos descritos.

vi. O grupamento farmacofórico benzil substituído, destacando o flúor como substituínte preferencial (conforme reivindicação 12) é encontrado em diversos compostos inibidores de enzima integrase, inclusive nos compostos de D14, no raltegravir e no elvitegravir.

3. Subsídio apresentado pela Blanver Farmacêutica e Farmoquímica SA, por meio da petição INPI – Nº 870170075165, de 04/10/2017

O subsídio cita sete documentos de anterioridades:

Documento 1 (D1) – US2005054645

Documento 2 (D2) – EP1544199

Documento 3 (D3) – EP1297834

Documento 4 (D4) – WO2005110415, publicado em 24/11/2005

Documento 5 (D5) – Farnet et al. – “Human Immunodeficiency Virus Type 1 cDNA Integration: new Aromatic Hydroxylated Inhibitors and Studies of the Inhibition Mechanism” – (Setembro de 1998).

Documento 6 (D6) – Kazuki Hoshino et al – “Significance of the Methyl group on the Oxazine ring of Ofloxacin Derivatives in the Inhibition of

bacterial and Mammalian Type II Topoisomerases” – (Fevereiro de 1991).

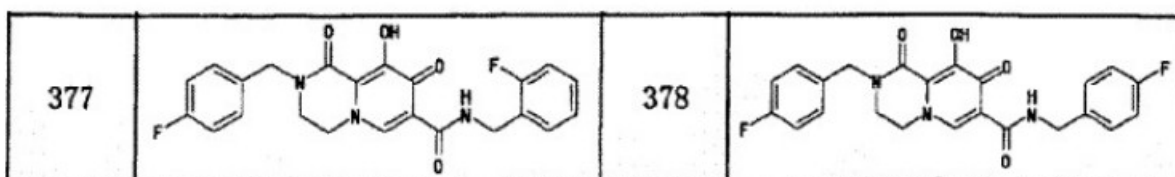
Documento 7 (D7) – Lazar et al – “Recent Developments in the Ring-Chain Tautomerismo f 1,3 Heterocycles” (2003)

O subsídio alega falta de novidade da matéria pleiteada no presente pedido frente ao documento D1. O documento descreve um anel duplo contendo nitrogênio para tratamento de HIV, que antecipa compostos presentes na Markush da reivindicação 1.

Os compostos do presente pedido quando R¹ é H ou metil; R² aril (fenil) não substituído ou substituído com halogênio (flúor), alquil (tert-butil) ou acetilamino; R³ é H; R⁴ é metil substituído com aril (fenil), que é não substituído ou substituído com halogênio (cloro ou flúor) estão contemplados pela fórmula Markush de D1.

O subsídio trata também da falta de atividade inventiva dos compostos do presente pedido, ressaltando que D2 já revela a estrutura básica ácido dicetônica dos inibidores de integrase. Desse modo, seria óbvio para o técnico no assunto propor composto contendo o núcleo ácido dicetônico.

O subsídio cita ainda especificamente dois compostos descritos em D2, os quais possuem semelhança estrutural com os compostos do presente pedido:



Portanto, partindo dos compostos 377 e 378 de D2, juntamente com os ensinamentos dos grupos farmacofóricos revelados em D3, seria óbvio, para um técnico no assunto, fazer as alterações no grupamento à esquerda do núcleo ácido dicetônico, mantendo o núcleo e o grupamento benzil fluoro substituído, ligado por uma amida ao núcleo dicetônico.

A formação do anel tricíclico está descrita nos documentos D4 e D5 que revelam compostos inibidores da HIV integrase.

Vale ressaltar que o subsídio apresentado pela Blanver considera o documentos D4, publicado em 24/11/2005, após as datas de prioridade do presente pedido e, portanto, não é considerados estado da técnica de acordo com o Artigo 11 da LPI.

Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas			
Elemento	Páginas	n.º da Petição	Data
Relatório Descritivo	1-11, 13-15, 17-23, 26-35, 37-38, 40-41, 43-83, 85-95, 97-98, 100-124, 127-128, 130-144, 146-154, 156-159, 161-193, 195-203, 205-207, 209-239, 241	020070151695	26/10/2007
Relatório Descritivo	12, 16, 24, 25, 36, 39, 42, 84, 96, 99, 125, 126, 129, 145, 155, 160, 194, 204, 208, 240	020070182019	20/12/2007
Quadro Reivindicatório	1-21, 24-34	020070151695	26/10/2007
Quadro Reivindicatório	22 e 23	020070182019	20/12/2007
Resumo	1	020070151695	26/10/2007

Quadro 2 – Considerações referentes aos Artigos 10, 18, 22 e 32 da Lei n.º 9.279 de 14 de maio de 1996 – LPI		
Artigos da LPI	Sim	Não
A matéria enquadra-se no art. 10 da LPI (não se considera invenção)	x	
A matéria enquadra-se no art. 18 da LPI (não é patenteável)		x
O pedido apresenta Unidade de Invenção (art. 22 da LPI)	x	
O pedido está de acordo com disposto no art. 32 da LPI	x	

Comentários/Justificativas

As reivindicações 49, 55 e 56 referem-se a um método de tratamento de uma infecção por HIV em um humano. Ou seja, a Requerente pleiteia em tais reivindicações um método terapêutico. Entretanto, de acordo com o Inciso VIII do Art. 10 da LPI 9279/96, “técnicas e métodos operatórios ou cirúrgicos, bem como métodos terapêuticos ou de diagnóstico, para aplicação no corpo humano ou animal” não são consideradas invenção. Com base no exposto, as reivindicações 49, 55 e 56 não são passíveis de proteção por estarem em desacordo com o Artigo 10 (VIII) da LPI.

Quadro 3 – Considerações referentes aos Artigos 24 e 25 da LPI		
Artigos da LPI	Sim	Não
O relatório descritivo está de acordo com disposto no art. 24 da LPI		x
O quadro reivindicatório está de acordo com disposto no art. 25 da LPI		x

Comentários/Justificativas

Expressões utilizadas na redação do quadro reivindicatório, tais como “*alquila inferior*”, “*cicloalquila*”, “*alquilen*”, “*heterociclo*” entre outras, não definem características técnicas importantes, como tamanho de cadeia, número e natureza dos substituintes e/ou presença ou não de ramificações. O termo “*solvato*” também não define as características da matéria.

As reivindicações que contém esses termos não caracterizam as particularidades do pedido e não definem de modo claro e preciso a matéria objeto de proteção. Desse modo, o quadro reivindicatório não está de acordo com o Artigo 25 da LPI.

Os compostos pleiteados no presente pedido estão descritos por meio de fórmula Markusk, e estão descritas uma quantidade muito grande de possíveis substituintes. No entanto, embora no relatório descritivo originalmente depositado o Requerente descreva a preparação de alguns dos compostos reivindicados, não se pode prever ou extrapolar que todos os compostos distintos presentes no quadro reivindicatório podem ser obtidos pela mesma maneira de preparo. O técnico no assunto não pode esperar que os compostos cujas classes de substituintes não foram exemplificadas irão se comportar da mesma maneira que compostos exemplificados, tampouco que tais compostos serão capazes de resolver o problema da técnica da mesma forma que os compostos descritos no RD.

Assim, devem estar exemplificados substituintes das diferentes classes pleiteadas, para que eles estejam revelados de forma clara e precisa. No entanto, não foram encontrados a descrição de todas as inúmeras possibilidades permitidas pela reivindicação 1. Como a preparação dos compostos que possuem substituintes que pertencem às classes não descritas no relatório descritivo não estão suficientemente descritos, não é possível que um técnico no assunto os reproduza, estando em desacordo com o disposto no Artigo 24 da LPI.

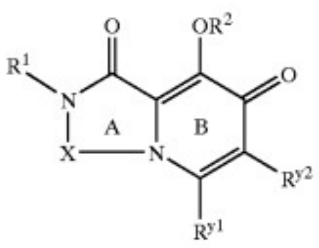
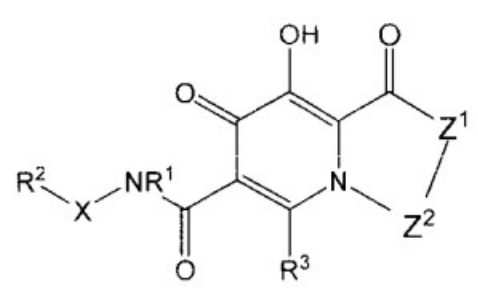
Quadro 4 – Documentos citados no parecer		
Código	Documento	Data de publicação
D1	US2005/0054645	10/03/2005
D2	EP1297834A1	02/04/2003
D3	PI0213522 B1	08/09/2004

Quadro 5 - Análise dos Requisitos de Patenteabilidade (Arts. 8.º, 11, 13 e 15 da LPI)		
Requisito de Patenteabilidade	Cumprimento	Reivindicações
Aplicação Industrial	Sim	1-48, 50-54
	Não	
Novidade	Sim	1-48, 50-54
	Não	
Atividade Inventiva	Sim	
	Não	1-48, 50-54

Comentários/Justificativas

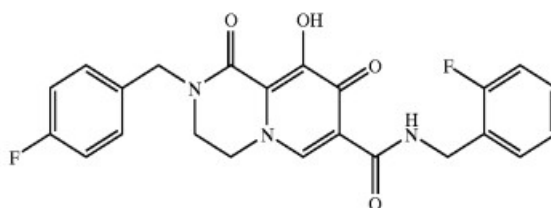
Estado da técnica

O **documento D1** descreve compostos cíclicos contendo nitrogênio que são úteis como agentes anti-HIV, com ação inibitória da enzima integrase. Os compostos descritos em D1 apresentam a fórmula descrita na tabela abaixo.

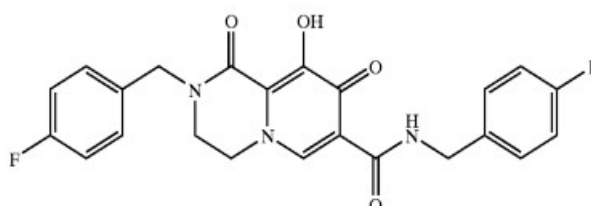
Documento D1 (fórmula I-1, reivindicação 2)	Presente Pedido
	

Observa-se, portanto, que o documento D1 já antecipa os anéis fundidos da fórmula Markush do presente pedido. Além disso, na posição Ry2, está previsto o grupamento amida, conforme pode ser observado nos compostos 377, 378 e 428 concretizados em D1 (página 135):

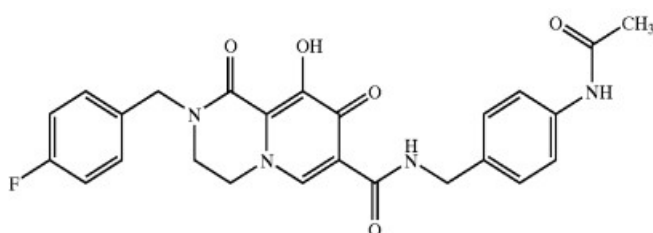
377



378



428

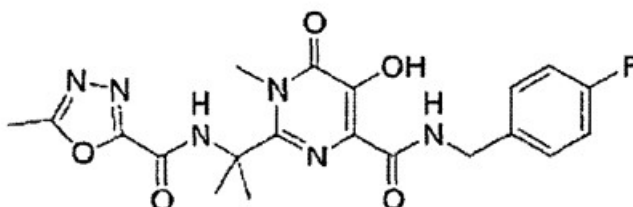


Observa-se também em D1 a presença de um grupamento benzil substituído com halogênio ligado ao grupo amida.

O **documento D2** descreve compostos inibidores da enzima integrase. No documento é ressaltada a importância do grupo farmacofórico dicetoácido para a ação inibidora da enzima (parágrafos [0122], [0127] e [0129]). Além disso, D2 também resalta a importância da presença de um benzil substituído com halogênio ligado a uma amida ([0126]). Adicionalmente, o documento descreve a presença de anéis tricíclicos ligados ao grupo farmacofórico (página 30-33).

O **documento D3** descreve compostos com atividade inibidora da integrase e eficazes no tratamento do HIV. Os compostos pleiteados apresentam uma porção amida ligada a um grupo benzil com substituintes como o flúor (exemplos). O documento descreve o composto raltegravir, um antiretroviral inibidor da integrase (exemplo 19).

Raltegravir



Novidade

Os documentos do estado da técnica encontrados não descrevem especificamente os compostos pleiteados no presente pedido, de modo que a matéria pleitada é nova conforme o Artigo 11 da LPI.

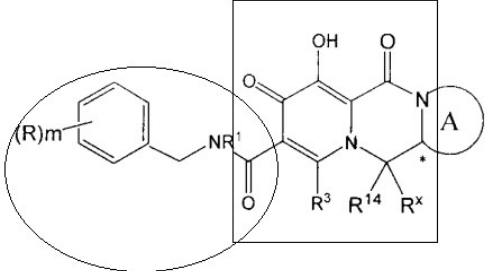
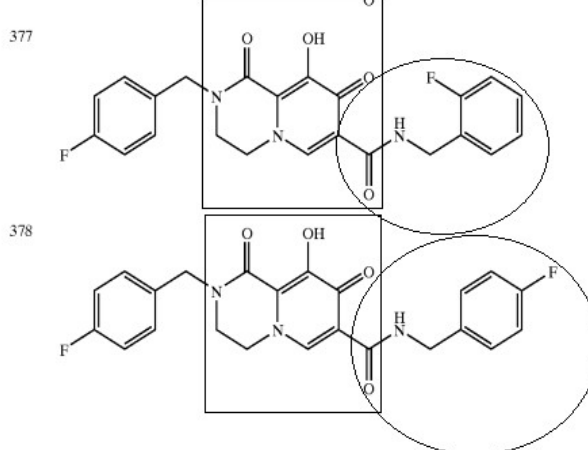
Atividade inventiva

Conforme pode ser observado na descrição dos documentos do estado da técnica D1-D3, a fórmula geral dos compostos pleiteados (Fórmula 1) já se encontra sugerida no estado da técnica. O documento D1 já descreve uma Markush com os anéis fundidos e a porção dicetoácida da Fórmula 1. Os compostos 377, 378 e 428 exemplificados em D1 já possuem o grupamento amida previsto da Fórmula 1 do presente pedido. Além disso, D1 já antecipa a presença de grupos benzil substituídos com flúor ligados à amida.

Os documentos D2 e D3 corroboram com os ensinamentos de D1. O documento D2 descreve a importância do grupo dicetônico para a atividade inibidora da enzima integrase, inclusive demonstrando o seu mecanismo de ação. D2 também apresenta compostos que possuem um benzil substituído com halogênio ligado a uma amida e anéis tricíclicos ligados ao grupo farmacofórico. O documento D3 também revela compostos que possuem o grupamento amida da fórmula 1 do presente pedido, os quais são potentes inibidores da integrase.

De posse dos ensinamentos do estado da técnica, o técnico no assunto está motivado a propor compostos com a fórmula 1 do presente pedido como vasinibidor de integrase, utilizando o grupamento com dois anéis fundidos que possui o grupo dicetônico de D1 juntamente com a porção amida exemplificada nos compostos 377, 378 e 428 do mesmo documento e descrita nos compostos de D2 e D3.

Na tabela abaixo são evidenciadas as semelhanças estruturais dos compostos descritos em D1 e os compostos de fórmula I-1-1 descritos na reivindicação 12 do presente pedido.

Compostos de fórmula I-1-1 do presente pedido	Compostos descritos em D1
 <p style="text-align: center;">(I-1-1)</p>	

Assim, conclui-se que os compostos pleiteados no presente pedido tratam de alternativas estruturais óbvias dos compostos descritos nos documentos citados, os quais foram obtidos mantendo os grupamentos descritos no estado da técnica como essenciais para a atividade inibidora da integrase e variando alguns substituintes, os quais não contribuem para o estado da técnica. Não foi observado no presente pedido um efeito técnico não esperado resultante das modificações estruturais promovidas, tendo em vista que os compostos pleiteados apresentam a atividade inibidora da integrase, assim como os compostos do estado da técnica.

Por todo o exposto, conclui-se que os compostos pleiteados no presente pedido derivam de maneira óbvia e evidente do estado da técnica e não possuem novidade conforme o Artigo 13 da LPI.

De maneira análoga, conclui-se que a composição compreendendo tais compostos e o processo de fabricação dos mesmos também são óbvios e carentes de atividade inventiva, contrariando o Artigo 13 da LPI.

Conclusão

Face ao exposto neste parecer técnico, conclui-se que a matéria pleiteada nas reivindicações 1 a 56 não atende ao disposto nos Arts. 8º , 10 (VIII), 13, 24 e 25 da LPI.

O depositante deve se manifestar quanto ao contido neste parecer em até 90 (noventa) dias, a partir da data de publicação na RPI, de acordo com o Art. 36 da LPI.

Publique-se a ciência de parecer (7.1).

Rio de Janeiro, 19 de abril de 2018.

Carolina Soares Bemvindo Hashimoto
Pesquisador/ Mat. Nº 2675420
DIRPA / CGPAT I/DIFAR-II
Deleg. Comp. - Port. INPI/DIRPA Nº
002/15