



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

RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO

N.º do Pedido: PI0410846-9 **N.º de Depósito PCT:** US2004/012472
Data de Depósito: 21/04/2004
Prioridade Unionista: US 60/474,368 (30/05/2003)
Depositante: Gilead Pharmasset LLC (US)
Inventor: Jeremy Clark
Título: "Nucleosídeo e composição farmacêutica compreendendo o mesmo "

PARECER

DESCRIÇÃO DA MATÉRIA

O pedido de invenção n.º PI0410846-9 refere-se a (2´R´)-2´-desoxi-2´-flúor-2´-metil nucleosídeos tendo a configuração β -D natural e a métodos para o tratamento de infecções por *Flaviviridae*, especialmente vírus da hepatite C (HCV).

HISTÓRICO

O PI0410846-9 foi encaminhado à ANVISA, tendo em vista a Portaria Interministerial n.º 1.065, de 24/05/2012, que altera o fluxo de análise para pedidos de patentes de produtos e processos farmacêuticos (despacho 7.4, RPI n.º 2301, de 10/02/2015).

Inicialmente, a ANVISA não anuiu o pedido (parecer técnico n.º 754/16/COOPI/GGMED/ANVISA, de 08/12/2016), uma vez que considerou que o pedido não atendia ao disposto nos artigos 8.º, 11 (§2º), 13, 24 e 25 da Lei de Propriedade Industrial n.º 9.279 de 14/05/1996 (LPI). Embora a Agência tenha denegado a anuência do pedido, o pedido foi anuído por conta de decisão judicial que deferiu pedido liminar nos autos do Mandato de Segurança n.º 1002316-90.2017.4.01.3400 e reencaminhado ao INPI. Desta forma, na RPI n.º 2423, de 13/06/2017, foi notificado o despacho 7.5 (notificação de anuência relacionada com o artigo 229-C da LPI) e foi dado prosseguimento ao exame.

Ressalta-se que tendo em vista a Portaria Conjunta n.º 1, de 12 de abril de 2017, e a Instrução Normativa/INPI/DIRPA/CGREC n.º 1, de 31 de maio de 2017, que regulamentam os procedimentos para aplicação do artigo 229-C da LPI, os pareceres da ANVISA pautados em requisitos de patenteabilidade foram considerados como subsídios ao exame técnico do INPI, nos termos do artigo 31 da LPI.

O primeiro parecer técnico (04/09/2017), de caráter não-definitivo, foi notificado na RPI n.º 2436, de 12/09/2017, onde foi alegado que os métodos de síntese pleiteados nas reivindicações 7 e 8 não atendiam ao disposto nos artigos 24 e 25 da LPI. Ademais, considerou-se que um técnico no assunto não seria capaz de sintetizar os compostos pleiteados nas reivindicações 1-6 do presente pedido, a partir do processo conforme descrito no relatório descritivo (RD) e, desta forma, concluiu-se que as reivindicações 1-6 também não apresentavam suficiência descritiva, contrariando o disposto no artigo 24 da LPI. Com relação à atividade inventiva, considerou-se que a matéria pleiteada nas reivindicações 1 a 6 não apresentava atividade inventiva frente ao descrito nos documentos **D1** e **D2**. Já os métodos de síntese pleiteados nas reivindicações 7 e 8 não foram considerados inventivos, diante do descrito no documento **D3**. Ainda, verificou-se que as reivindicações 10 a 13 não atendiam ao disposto no artigo 6.º, inciso III, da Instrução Normativa n.º 30, de 04/12/2013 (IN 30/2013) e no artigo 25 da LPI, uma vez que essas reivindicações estavam indefinidas e interligadas de maneira incorreta.

Através da petição n.º 870170096785, de 11/12/2017, a depositante manifestou-se apresentando argumentos para comprovar a atividade inventiva da matéria pleiteada frente ao estado da técnica citado e um quadro reivindicatório reformulado (QR), contendo 7 reivindicações, e novas vias da página 1 do relatório descritivo (RD) e do resumo.

Através da petição n.º 870170102800, de 28/12/2017, de acordo com o artigo 31 da LPI, a empresa Blanver Farmoquímica Ltda apresentou subsídios ao exame técnico.

A petição de manifestação apresentada pela depositante (n.º 870170096785, de 11/12/2017), foi aditada, tempestivamente, através da petição eletrônica n.º 870180010570, de 07/02/2018, para apresentação de documento de procuração legitimando o novo procurador Licks Advogados. Cabe notar que a procuração ratifica os atos anteriormente praticados pela outorgada em nome da outorgante. A petição foi aceita, em função do disposto no parágrafo 2.º do artigo 216 da LPI, onde lê-se: “A procuração deverá ser apresentada em até 60 (sessenta) dias contados da prática do primeiro ato da parte no processo (...)”. Sendo assim, considerou-se que o processo foi devidamente regularizado e foi dado prosseguimento ao exame.

Na segunda etapa do exame técnico, foi examinado o quadro reivindicatório reformulado, considerando as contra-argumentações da depositante e os novos subsídios apresentados pela empresa Blanver Farmoquímica Ltda. Em relação a suficiência descritiva e clareza das reivindicações, foi constatado que as objeções anteriormente levantadas foram sanadas com a reformulação do quadro reivindicatório e os esclarecimentos da depositante. Em relação ao requisito de atividade inventiva, foram acatados os contra-argumentos da depositante, em que foram destacados os efeitos técnicos distintivos em relação ao estado da técnica, decorrentes do padrão de substituição 2' do anel de ribose, a saber, 2'-flúor (para baixo)/2'-metil (para cima): potência melhorada anti-HCV, maior especificidade para vírus da Hepatite C e menor toxicidade. Os efeitos foram comprovados por meio de dados de testes comparativos entre o nucleosídeo (2'R)-2'-desoxi-2-fluoro-2'-C-metilcitidina e o análogo descrito no documento **D1**. O parecer

técnico então concluiu que, ainda que se considere que o estado da técnica motivaria um técnico no assunto a explorar o padrão de 2'-flúor (para baixo)/2'-metil (para cima) para propor novos compostos com atividade anti-HCV, não seria previsível que este padrão de substituição específico apresentaria os efeitos distintivos observados, reconhecendo, assim, o envolvimento de uma atividade inventiva para parte da matéria reivindicada.

Após a publicação do despacho 6.1 (notificado na RPI n.º 2467 de 17/04/2018) foram apresentados mais três subsídios ao exame técnico, de acordo com a inteligência do artigo 31 da LPI. São eles:

- petição n.º 870180033329, de 24/04/2018, pela empresa Blanver Farmoquímica Ltda;
- petição n.º 870180043729, de 24/05/2018, pela Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina (ABIFINA);
- petição n.º 870180054896, de 26/06/2018, pela Associação Brasileira Interdisciplinas de AIDS (ABIA).

A depositante manifestou-se em resposta ao parecer de exigência, através da petição n.º 870180061311, de 16/07/2018, apresentando um quadro reivindicatório reformulado, contendo 2 reivindicações, e novas vias da página 1 do RD e resumo, com novo título.

Já após a apresentação da manifestação da depositante, foram apresentados mais quatro subsídios ao exame técnico, de acordo com a inteligência do artigo 31 da LPI. São eles:

- petição n.º 870180067278, de 02/08/2018, pela empresa Blanver;
- petição n.º 87018006389, de 07/08/2018, pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos da FIOCRUZ;
- petição n.º 870180124700, de 03/09/2018, pela ABIA;
- petição n.º 870180125904, de 03/09/2018, pela empresa Blanver Farmacêutica e Farmoquímica SA.

Toda a documentação apresentada no processo foi considerada no presente exame.

Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas			
Elemento	Páginas	n.º da Petição	Data
Relatório Descritivo	1	870180061311	16/07/2018
Relatório Descritivo	2 a 122	020060009373	23/01/2006
Quadro Reivindicatório	1	870180061311	16/07/2018
Desenhos	1 a 4	020060009373	23/01/2006
Resumo	1	870180061311	16/07/2018

Quadro 2 – Considerações referentes aos Artigos 10, 18, 22 e 32 da 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

ANÁLISE DAS ALEGAÇÕES DO SUBSIDIÁRIO BLANVER COM RELAÇÃO AOS ARTIGOS 18 E 32 DA LPI

*** ARTIGO 18**

No tocante à afirmação da Blanver de que a concessão da patente a um medicamento seria contrário à saúde pública, ressalta-se que esta interpretação não está de acordo com a legislação de propriedade industrial vigente e não pode ser considerada pelo corpo técnico do INPI, responsável pela verificação dos requisitos e critérios de patenteabilidade estabelecidos na LPI e nas Diretrizes de exame do Instituto. Destarte, a partir da redação do pedido PI0410846-3, não é possível se estabelecer que o pedido apresente qualquer risco à saúde pública.

Ademais, o preço estabelecido para um medicamento no mercado não pode ser critério para concessão ou não da patente a um pedido, sendo a verificação de casos de abuso de monopólio por meio de preços exorbitantes e práticas anticompetitivas feita por entidades outras que não o INPI. Esta Autarquia é responsável pela concessão de patentes e a análise técnica é feita levando-se em consideração os critérios e requisitos de patenteabilidade estabelecidos em lei.

Vale lembrar que o Instituto examina pedidos de patente de todos os setores tecnológicos, por meio de diretrizes de exame públicas, estabelecidas em colaboração com o setor externo mediante consulta pública, as quais garantem uniformidade e previsibilidade na análise, segurança jurídica e patentes de qualidade. Assim, de forma alguma pode o INPI aplicar critérios diferenciados de acordo com a tecnologia e/ou custo do produto patentado.

***ARTIGO 32**

No que tange à alegação do subsidiário Blanver com relação à infração ao artigo 32 da LPI, em função das emendas voluntárias apresentadas ao quadro reivindicatório após o requerimento de exame, cumpre informar que este é um procedimento comum adotado pelos depositantes de pedidos de patente. Ocorre que, no ato depósito, o depositante entende ser proprietário de uma invenção mais ampla, pois em muitos casos desconhece o estado da técnica relacionado à matéria pleiteada. Em consequência, muito frequentemente, a matéria inicialmente pleiteada nos pedidos de patente engloba aspectos que já estão descritos no estado da técnica,

os quais somente serão identificados durante o exame técnico pela autoridade competente. Assim sendo, invariavelmente, o depositante é obrigado a fazer alterações no quadro reivindicatório após ter conhecimento do parecer de exame técnico, adequando o pedido de patente à matéria considerada patenteável pelo INPI.

Importante notar que, por economia processual, um quadro reivindicatório, mais restrito e limitado à matéria inicialmente revelada no pedido de patente, é aceito pelo INPI para fins de exame técnico, em conformidade com o artigo 32 da LPI, cuja interpretação é dada pela Resolução INPI/PR n.º 93, de 2013.

Sendo assim e, uma vez que as emendas realizadas no novo QR apresentado pela depositante em sua manifestação (petição n.º 870180061311 de 16/07/2018) restringem o escopo de proteção da matéria pleiteada, considera-se que o novo QR apresentado atende ao disposto no artigo 32 da LPI.

Com relação ao novo título apresentado através da página 1 do RD e resumo, considera-se que foi atendido o disposto no inciso I do artigo 16 da Instrução Normativa n.º 30 de 04/12/2013 (IN 30/2013).

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

As objeções com relação aos artigos 24 e 25 já haviam sido superadas no exame técnico anterior (parecer técnico notificado na RPI n.º 2467, de 17/04/2018), em função da apresentação dos argumentos da depositante com relação à necessidade da declaração da temperatura exata para a obtenção dos compostos pleiteados. Entretanto, serão discutidos abaixo os principais argumentos contrários apresentados pelos subsidiários Blanver, ABIFINA, ABIA e FIOCRUZ.

Especificamente, Blanver e ABIFINA alegam que as reações de desproteção mencionadas no RD carecem de detalhamentos como os reagentes, solventes, temperaturas e tempos de reação para que um técnico no assunto possa reproduzir o método descrito. A FIOCRUZ também entende que o RD não descreve as características técnicas importantes da síntese do composto da reivindicação 1, as quais estariam descritas de forma específica no PI0512104-3. Ademais, a FIOCRUZ alega que o PI0312286-7 (**D11**) foi indeferido por falta de suficiência descritiva e, sendo assim, esta decisão deveria ser também adotada para o presente pedido. Já a ABIA alega que os documentos **D3**, **D5**, **D15** e **D16** reforçam a importância do detalhamento das condições reacionais na obtenção de nucleosídeos, uma vez que essas condições influenciam na velocidade da reação, formação de esteroisômeros e nos rendimentos dos produtos desejados.

Em contrapartida, a depositante alega que o RD possui esquemas e procedimentos para o preparo de nucleosídeos, como por exemplo os esquemas 1 e 2 nas páginas 95 a 101, e ainda apresenta uma declaração do Dr. Stanislaw Wnuk (**D16** da manifestação), a qual explica, nos parágrafos 53 a 60, como o relatório descritivo fornece os protocolos sintéticos para a preparação dos compostos reivindicados com detalhamento suficiente para que um técnico no assunto possa reproduzi-los.

Diante dos argumentos apresentados pela depositante e da ausência de contra-argumentos e/ou dados por parte dos subsidiários que pudessem demonstrar que na ausência de detalhamentos específicos um técnico no assunto não chegaria aos nucleosídeos obtidos, mantém-se o entendimento de que o relatório descritivo do pedido PI0410846-9 é claro e suficiente para permitir a reprodução do objeto revelado. Assim, ainda que tenha sido afirmado por parte dos subsidiários que no “chão de fábrica” não seria possível obter os nucleosídeos pleiteados na ausência dos detalhamentos do processo de síntese, entende-se que o ensinamento do processo descrito no RD como um todo, permite a reprodução por um técnico no assunto, sem experimentação excessiva, utilizando meios e a capacidade para trabalho e experimentação rotineiros do seu campo técnico. Note-se que este entendimento atende ao estabelecido nos itens 2.13 e 2.14 da Resolução n.º 124/2013.

Adicionalmente, o subsidiário ABIA, através da petição n.º 870180124700, apresentada em 03/09/2018, argumenta que as informações do relatório descritivo são insuficientes para permitir que um técnico no assunto obtenha especificamente o estereoisômero β -D do nucleosídeo (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metila pleiteado no presente pedido. De acordo com a ABIA, nenhum processo para a preparação do estereoisômero β -D pleiteado seria provido no RD do presente pedido. Ainda, o subsidiário aponta que, segundo o documento **D17**, além da temperatura, parâmetros como o tipo de grupamento protetor e nucleófilos empregados na reação de glicosilação, influenciariam na estereoquímica do produto obtido.

A este respeito, é possível verificar que o relatório descritivo do presente pedido apresenta a concretização em exemplos de, não apenas um, mas dois processos sintéticos para a obtenção do estereoisômero β -D do nucleosídeo pleiteado (RD, Exemplos 1 e 2, páginas 101-110). Os compostos 3-6 e 4-6 obtidos nos Exemplos 1 e 2, respectivamente, da forma como representados nos Esquemas 3 e 4 (RD, páginas 101, 102 e 105), apresentam estereoquímica β -D, assim como pleiteado no QR ora proposto. Ademais, cabe destacar que, contrariamente ao que alega o subsidiário, o nucleófilo (bis(trimetilsilil)-N-benzoilcitosina) e o grupamento protetor (Bz = C(O)Ph) empregados na etapa de glicosilação estão especificamente definidos no RD (RD, Exemplo 1, Etapa 4). Neste cenário, é razoável admitir que, baseando-se no que foi descrito no RD, o técnico no assunto teria condições de obter o estereoisômero pleiteado, estando o presente pedido em conformidade com o disposto no artigo 24 da LPI.

Ainda com relação aos argumentos apresentados pelos subsidiários, especificamente a alegação da FIOCRUZ de que o mesmo entendimento sobre a falta de suficiência descritiva do

documento PI0312286-7 deveria ser aplicado ao exame técnico do pedido PI0410846-9, cabe esclarecer que no RD do documento PI0312286-7 não foi apresentado qualquer esquema de reação que evidenciasse a obtenção de nucleosídeos de fórmula (IX), tampouco um material de partida, mesmo que a partir de uma fórmula genérica do composto. Assim, na ausência da etapa de fluoração ou da adição de um agente de fluoração específico, não foi possível considerar que o RD do PI0312286-7 descreve clara e suficientemente o objeto, de modo a possibilitar sua realização por um técnico no assunto, o que levou à decisão de indeferimento por falta de suficiência descritiva do pedido.

Por todo o exposto, mantém-se o entendimento que o pedido PI0410846-9 apresenta suficiência descritiva e, desta forma, atende ao disposto no artigo 24 da LPI.

Quadro 4 – Documentos citados no parecer		
Código	Documento	Data de publicação
D1	WO 01/90121	29/12/2001
D2	WO 99/43691	02/09/1999
D3	Li, et al., 2001	2001
D4	Martin, J.A., et al.; <i>J Med Chem</i> , v. 33(8), p. 2173-2145	1990
D5	Codington, J.F., et al.; <i>J Org Chem.</i> , v. 29(7), p. 558-564	1964
D6	Wright, J.A., et al.; <i>J Org Chem</i> , 34 (9), p. 2632-2636	1969
D7	Ranganathan, R., et al.; <i>Tetrahedron Letters</i> , v. 15, p. 1291-1294	1977
D8	Watanabe, K.A., et al.; <i>J Med Chem</i> , v. 26(2), p. 153-156	1983
D9	Ma, T., et al.; <i>J Med Chem</i> , v. 39(14), p. 2835-2843	1996
D10	Noble, S. e Goa, K.L.; <i>Drugs</i> , 54(3), p. 447-472	1997
D11	PI 0312286-7 = WO 2004/002999	19/06/2007
D12	WO 02/57425	25/07/2002
D13	Pankiewics, K.W.; <i>Carbohydrate Research</i> , v. 327, p. 87-105	2000
D14	Carroll, S.S.; <i>The Journal of Biological</i>	27/01/2003
D15	Marcos, C.S., et al. <i>Quimica Nova</i> , v. 24(2), p. 206-219	2001
D16	Bennua-Skalmowski, B., et al.; <i>Tetrahedron Letters</i> , v. 36 (43), p. 7845-7848	1995
D17	Meijer, A. "Development of a novel promoter system for thioglycoside activation". Tese (Doutorado em Química Bioorgânica).	2003
D18	Matsuda, et al.; <i>Chem Pharm. Bull</i> , 35(9), p. 3967-3970	1987
D19	Park, B., Kitteringham, N.; <i>Drug Metabolism Reviews</i> , v. 26(3), p. 605-643.	1994
D20	Middleton, W.J. J.; <i>Org. Chem</i> , v. 40(5), p. 574-578	1975
D21	WO 2002/057287	2002
D22	McAtee, et al.; <i>J. Org. Chem</i> , v. 63, p. 2161-2167	1998

Além dos documentos citados nos pareceres técnicos anteriores por este Instituto (**D1** a **D3**), relacionou-se no quadro acima (Quadro 4) todos os documentos citados nos subsídios apresentados após a publicação do parecer de exigências técnicas (despacho 6.1), uma vez que estes foram abordados na análise dos requisitos e condições de patenteabilidade.

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, 2
	Não	
Novidade	Sim	1, 2
	Não	
Atividade Inventiva	Sim	1, 2
	Não	

ANÁLISE E ALEGAÇÕES DA DEPOSITANTE

*** NOVIDADE**

As anterioridades PI0312286-7 (**D11**) e WO02/057425 (**D12**) foram citadas pelos subsidiários FIOCRUZ (petição n.º 870180068389 de 07/08/2018) e Blanver (petição n.º 870180125904 de 03/09/2018) para aferição de novidade da matéria pleiteada no pedido em exame, de acordo com o disposto no artigo 11 da LPI.

Entretanto, embora os documentos **D11** e **D12** não tenham sido discutidos no pareceres técnicos anteriores, considerou-se que os compostos descritos nessas anterioridades foram revelados de forma genérica e não concretizados. Este entendimento está de acordo com os itens 4.21 e 4.22 da Resolução n.º 169, de 15/07/2016 (Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente - Bloco II), que estabelece que uma matéria especificamente revelada deve estar descrita de forma clara e concreta, sem necessidade de dedução do examinador. Assim, a revelação, de forma genérica no estado da técnica, por si só, não tira a novidade de um objeto especificamente revelado e pleiteado em um pedido de patente. Desta maneira, entende-se que, uma vez que o nucleosídeo pleiteado na reivindicação 1 não foi especificamente revelado nos documentos **D11** e **D12**, este pode ser considerado novo.

Ademais, cabe esclarecer que o estado da técnica representado pelo pedido PI0312286-7 (**D11**) foi indeferido pelo INPI por falta de suficiência descritiva, o que corrobora o entendimento de que o composto de fórmula (IX) foi, tão somente, descrito no pedido de forma genérica e não específica.

Diante da ausência de outros documentos que revelem, especificamente, o nucleosídeo pleiteado, considera-se que a reivindicação 1 e a reivindicação 2 (reivindicação acessória), relativa à composição contendo o dito nucleosídeo, apresentam o requisito de novidade e atendem ao disposto no artigo 11 da LPI.

*** ATIVIDADE INVENTIVA**

Com relação à ausência de atividade inventiva alegada pelos subsidiários, foram apresentados dezessete novos documentos (**D4 a D10, D12 a D14, D18 a D22**), além dos documentos **D1** e **D2**, já citados nos pareceres técnicos anteriores. Os argumentos apresentados pelos subsidiários são apresentados de forma resumida abaixo.

O subsidiário ABIFINA alegou que diante dos compostos revelados em **D1**, um técnico no assunto reconheceria que modificações no padrão de substituição no carbono 2' do nucleosídeo levariam, obviamente, a se obter novos compostos ativos, tendo em vista o descrito nos documentos **D1** e **D2**.

Já o subsidiário BLANVER alegou, em sua petição apresentada em 02/08/2008, que as reivindicações 1 e 2 não apresentam atividade inventiva em vista de qualquer um dentre **D1** ou **D14**, combinado com qualquer um dentre **D2, D4** ou **D13**. Já na petição apresentada em 03/09/2018, a subsidiário alegou que os documentos **D1** e **D14** já antecipavam compostos específicos 2'-MeOH para o tratamento da hepatite C e que um técnico no assunto, sabendo que o átomo de flúor e a hidroxila são isósteros, tal como revelado em **D22**, e que o átomo de flúor na posição 2' de nucleosídeos confere atividade anti-HCV aos compostos, tal como descrito em **D2**, teria motivação suficiente para planejar a obtenção de novos nucleosídeos fluorados com padrão de substituição pleiteado no presente pedido.

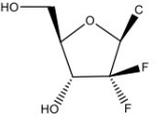
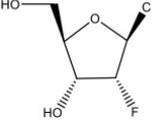
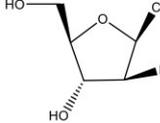
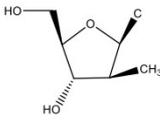
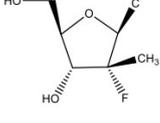
O subsidiário FIOCRUZ, por sua vez, alegou que o documento **D13** ensinava que a introdução de átomos de flúor em componentes de ácidos nucleicos em geral e em nucleosídeos em particular, levariam a uma mudança na atividade biológica, maior estabilidade e uma ação prolongada no corpo. Ainda, a subsidiário questionou os dados de atividade biológica e citotoxicidade apresentados no relatório descritivo.

O subsidiário ABIA alegou, na petição apresentada em 26/06/2018, que os documentos **D1** e **D12** antecipam os compostos pleiteados e que seria esperado que o mecanismo de fluoração no carbono 2' do nucleosídeo resultaria em uma melhora da atividade farmacológica, diante do descrito nos documentos **D2** e **D13**. Já através da petição apresentada em 03/09/2018, a ABIA alegou que um técnico no assunto, tendo em vista os documentos **D1** e **D12**, seria levado a desenvolver nucleosídeos úteis para o tratamento de HCV, substituindo um grupo metila e um grupo hidroxila na posição 2' do nucleosídeo, tendo em vista o descrito no documento **D18**. Já a partir de **D19**, um técnico no assunto saberia que a introdução de um átomo de flúor no lugar do grupo hidroxila aumentaria a atividade terapêutica. Ainda, a partir dos documentos **D13** e **D2**, um técnico no assunto seria motivado a substituir o flúor na posição 2' do nucleosídeo. Já o documento **D21**, segundo o subsidiário, motivaria um técnico no assunto a fazer as alterações na posição 2' com uma metila na posição 2' do nucleosídeo com configuração β -D.

Entretanto, tal como destacado no segundo parecer técnico do INPI, ainda que o estado da técnica tenha sugerido modificações estruturais específicas na posição 2' do nucleosídeo, foram apresentados dados pela depositante que evidenciam que as alterações estruturais realizadas resultaram em um conjunto de efeitos, os quais não seriam esperados por um técnico no assunto, a partir dos ensinamentos do estado da técnica citado.

Primeiramente, pode-se destacar que apenas a introdução de um átomo de flúor na posição 2' do nucleosídeo ou ainda a presença de isosterismo entre os grupos hidroxila e flúor, não seria suficiente para explicar um aumento da atividade antiviral ou diminuição da toxicidade, como sugerido pelos subsidiários ABIFINA, ABIA, BLANVER e FIOCRUZ, através dos documentos **D2, D4 a D10, D13 e D19, D20 e D22**. Isto porque, tendo em vista os dados apresentados pela depositante (tabela 1 das páginas 30 e 31 da petição INPI-RJ n.º 020150017589 de 09/12/2015; Tabela 1 reproduzida abaixo), a introdução de flúor na posição 2' do nucleosídeo pode resultar em citotoxicidade contra algumas linhagens celulares (compostos 2 e 3).

Tabela 1. Comparativo da atividade e citotoxicidade dos análogos de citidina 2'-substituídos. Dados reproduzidos da tabela 1 da petição n.º 020150017589, de 09/12/2015, apresentada pela depositante.

N.º	Composto	Atividade HCV EC ₉₀ (µm)	Citotoxicidade			
			Clone A CC ₅₀ (µm)	Hep G2 CC ₅₀ (µm)	BxPC3 CC ₅₀ (µm)	CEP CC ₅₀ (µm)
1		< 1	< 0,1	< 1	< 1	< 1
2		5,66	> 100	400	10	6
3		Não é possível determinar: Tóxico para as células	< 50	200	5	5
4		9,73	10,47	40	<1	< 1
5		4,5	> 100	> 1000	>1000	> 1000

Assim, diante dos dados apresentados na Tabela 1 acima, resta claro que a presença de flúor na posição 2' do nucleosídeo não é condição *sine qua non* para a presença de uma atividade antiviral, tampouco ausência de citotoxicidade.

Ressalta-se que é de conhecimento do técnico no assunto que um efeito biológico depende, em última análise, da estrutura química do nucleosídeo e, assim, modificações estruturais pontuais podem resultar tanto na manutenção, como em um aumento ou perda total de atividade. Ademais, substituições isostéricas são imprevisíveis e devem ser determinadas experimentalmente, já que não há uma regra que possa prever se a atividade biológica será potencializada ou diminuída.

A imprevisibilidade das modificações estruturais foi também demonstrada pela depositante, através dos dados apresentados no relatório descritivo do presente pedido (RD, tabelas 1 a 7 e 9) e ainda através do **Doc. 02** da manifestação da depositante (petição n.º 870170096785, de 11/12/2017), que evidenciam uma maior potência do nucleosídeo (2'R)-2'-desoxi-2-fluoro-2'-C-metilcitidina frente ao nucleosídeo 2'-C-metilcitidina (análogo descrito em **D1**), uma baixa toxicidade e ainda uma maior especificidade pelo HCV.

A FIOCRUZ e a ABIA, entretanto, questionaram o aumento da atividade do nucleosídeo (2'R)-2'-desoxi-2-fluoro-2'-C-metilcitidina descrito nas tabelas 1 e 3 do RD do presente pedido (RD, páginas 118 e 119) e, ainda, a atividade para outros vírus (RD, tabela 5, páginas 119 e 120). Segundo a FIOCRUZ, nenhum dos três compostos testados na tabela 1 teria atividade contra o S282T (1b) mutação do vírus do tipo selvagem. Já com relação aos dados de potência apresentados na tabela 3, a FIOCRUZ alegou que a potência do nucleosídeo (2'R)-2'-desoxi-2-fluoro-2'-C-metilcitidina no ensaio de polimerase NS5B do HCV 1b foi na mesma faixa do nucleosídeo 2'-C-metilcitidina. A FIOCRUZ questionou ainda a confiabilidade dos dados, uma vez que a forma trifosfato do análogo da adenosina foi menos ativa no ensaio enzimático do que no ensaio de replicação celular. Por fim, a FIOCRUZ questionou o menor efeito citotóxico do nucleosídeo (2'R)-2'-desoxi-2-fluoro-2'-C-metilcitidina, alegando que a 2-C-metiladenosina foi também mais potente, resultando em índice terapêutico quase idêntico ao nucleosídeo pleiteado.

Com relação à diferença dos dados apresentados para o ensaio de replicação celular (tabela 1) e para o ensaio enzimático (tabela 3), verifica-se que, além dos dados descritos se referirem a valores de EC₉₀ (concentração eficaz para atingir 90% da inibição) e CI₅₀ (concentração inibidora de 50% da atividade da polimerase NS5B), foram testados derivados diferentes nas tabelas 1 e 3 (na tabela 3 foram testados nucleosídeos trifosfatados) e, ainda, a sensibilidade de ensaios *in vitro* e *in vivo* é, obviamente, diferente. Por fim, com relação ao estudo de citotoxicidade, é fato que (2'R)-2'-desoxi-2-fluoro-2'-C-metilcitidina e 2'-C-metilcitidina são relativamente não tóxicos, porém os dados evidenciam que (2'R)-2'-desoxi-2-fluoro-2'-C-metilcitidina é consideravelmente menos tóxico que 2'-C-metilcitidina em termos de toxicidade sobre medula óssea, tal como observado nas tabelas 6, 7 e 9 do RD.

Já com relação à tabela 5 (RD, página 120), onde o subsidiário FIOCRUZ alegou que o nucleosídeo (2´R)-2´-desoxi-2-fluoro-2´-C-metilcitidina pleiteado não se mostrou melhor do que os compostos do documento **D1** com relação aos outros vírus testados, entende-se que a ausência de efeito sobre outros vírus diferentes do HCV evidencia uma especificidade do nucleosídeo pleiteado pelo vírus da hepatite C, o que pode ser considerado um efeito que não decorria de forma óbvia a partir do estado da técnica.

Portanto, diante dos dados comparativos apresentados pela depositante no RD do presente pedido (RD, página 116, linhas 7-11; tabelas 1, 2 e 3, páginas 118 a 119; tabelas 4 e 5, páginas 119 e 120; página 15, linha 23 a página 16, linha 19 e tabelas 6, 7 e 9, páginas 121 e 122), que demonstram uma alta potência anti-HCV, baixa toxicidade e uma alta especificidade para vírus da Hepatite C do nucleosídeo (2´R)-2´-desoxi-2-fluoro-2´-C-metilcitidina, é possível evidenciar a presença de um efeito técnico não óbvio para um técnico no assunto advindo da modificação estrutural específica na posição 2´ do anel de ribose, a saber 2´-fluoro (para baixo)-2´-metil (para cima).

Sendo assim e diante dos dados apresentados no RD do presente pedido e já destacados no parecer técnico anterior (notificado na RPI n.º 2467 de 17/04/2018; páginas 5 e 6 do parecer), considera-se que há um efeito técnico inesperado na matéria pleiteada no presente pedido.

Ressalta-se que não foi encontrado no estado da técnica citado nenhum indicativo de que as modificações estruturais propostas pela depositante dariam origem a compostos com o conjunto de propriedades revelado no pedido PI0410846-9.

Portanto, mantém-se o entendimento que a matéria objeto de proteção do presente pedido possui atividade inventiva e, desta forma, atende ao disposto no artigo 13 da LPI. Sendo assim e uma vez que a depositante reformulou o QR e cumpriu as exigências formuladas no parecer técnico anterior, considera-se que o pedido PI0410846-9 atende aos requisitos e condições de patenteabilidade dispostos na LPI.

*** APLICAÇÃO INDUSTRIAL**

O artigo 15 da LPI refere-se ao fato da invenção ser suscetível de aplicação industrial, quando a mesma pode ser utilizada ou produzida em qualquer tipo de indústria. Sendo assim, as limitações oriundas dos processos de obtenção de compostos, no caso o baixo rendimento alegado pelo subsidiário FIOCRUZ, não é por si só suficiente para afirmar que a matéria reivindicada no PI0410846-9 não atende ao disposto no artigo 15 da LPI.

Com relação ao posicionamento da ABIA de que o efeito técnico inesperado só é importante quando se fala sobre a atividade e toxicidade do produto que entra em contato com o organismo e, portanto, o composto reivindicado no PI0410846-9 não teria relevância prática, ou seja, aplicação industrial, cabe destacar que a aplicabilidade industrial refere-se exclusivamente a

possibilidade da invenção ser fabricada ou utilizada industrialmente e não se confunde com o efeito técnico inesperado, que é um dos parâmetros para a aferição do requisito de atividade inventiva.

Assim, considerando-se que o objeto do pedido em análise é um composto químico e, como tal, passível de produção em uma indústria, ainda que sejam necessárias adaptações nos processos para sua produção em escala industrial, não há que se falar em ausência de aplicação industrial para a matéria ora requerida.

CONCLUSÃO

A matéria reivindicada apresenta novidade, atividade inventiva e aplicação industrial (art. 8.º da LPI), e o pedido está de acordo com a legislação vigente, encontrando-se em condições de obter a patente pleiteada.

Assim sendo, defiro o presente pedido como Patente de Invenção, devendo integrar a Carta Patente **os documentos que constam no Quadro 1 deste parecer, exceto o resumo.**

Para a concessão da patente o depositante deverá efetuar o pagamento da retribuição e a respectiva comprovação correspondente à expedição da carta-patente, conforme os prazos estabelecidos no artigo 38 da LPI.

Rio de Janeiro, 13 de setembro de 2018.

Publique-se o deferimento (9.1).

Renata Fittipaldi Pessôa
Pesquisador/ Mat. n.º 1482105
DIRPA / CGPAT I/DIFAR-II
Deleg. Comp. - Port. INPI/DIRPA n.º 002/11

Núbia Gabriela Benício Chedid
Chefe de Divisão/ Mat. Nº 1177596
DIRPA / CGPAT I/DIFAR-II
Portaria INPI/PR Nº431/11