



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



**ILUSTRÍSSIMO SENHOR DIRETOR DE PATENTES DO INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

**CC: COORDENAÇÃO DE PROPRIEDADE INTELECTUAL DA AGÊNCIA NACIONAL
DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

Processo: PI0610030-9

Data de depósito: 28/04/2006 (data da publicação 11/10/2011)

Prioridade unionista: 28/04/2005

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.

Depositante: SHIONOGI & CO., LTD. (JP) / VIIV HEALTHCARE COMPANY (US)

A **ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AIDS - ABIA**, associação civil sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ/MF sob nº 29.263.068/0001-45, com sede na Avenida Presidente Vargas, 446 – 13º andar, Centro, Rio de Janeiro/RJ, na pessoa de seu representante nos termos de seu Estatuto Social (doc. 18 e 19), por seus advogados (doc. 20);

O **GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - GIV**, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, constituída na forma da lei, registrada no CNPJ sob n. 64.180.383/0001-00, com sede à Rua Capitão Cavalcanti nº 145, Vila Mariana, São Paulo - Capital, na pessoa



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



de seu representante nos termos de seu Estatuto Social (docs. 21 e 22), por seus advogados (doc. 23);

A REDE NACIONAL DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS NÚCLEO SÃO LUÍS - RNP+/SLS, associação civil sem fins lucrativos, registrada no CNPJ sob o n. 07.369.136/0001-12 com sede à Rua São Gabriel, 200 - Bairro Fé em Deus, São Luiz/MA, CEP 65035-660, por seu representante legal designado nos termos do seu Estatuto Social (docs. 24 e 25), por seus advogados (doc. 26);

O FÓRUM DAS ONGS AIDS DO ESTADO DE SÃO PAULO - FOAESP, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, constituída na forma da lei, registrada no CNPJ sob o n. 02736953/0001-48, com sede na Av. São João, 324 – 7º Andar – Sala 701 – Centro, São Paulo, SP, por seu representante legal designado nos termos do seu Estatuto Social (docs. 27 e 28), por seus advogados (doc. 29);

O GRUPO PELA VALORIZAÇÃO, INTEGRAÇÃO E DIGNIDADE DO DOENTE DE AIDS- SÃO PAULO, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, constituída na forma da lei, registrada no CNPJ sob o n. 67.836.288/0001-00, com sede na Rua General Jardim, 566, Vila Buarque, São Paulo (SP) SP, por seu representante legal designado nos termos do seu Estatuto Social (docs. 30 e 31), por seus advogados (doc. 32), vêm respeitosamente à presença de Vossa Senhoria, com fulcro no artigo 31 da Lei nº 9.279/1996, apresentar o presente

SUBSÍDIO AO EXAME TÉCNICO

ao pedido de patente de invenção **PI0610030-9**, depositado pela empresa SHIONOGI & CO., LTD. (JP) / VIIV HEALTHCARE COMPANY (US) junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), em 28/04/2006, tendo os documentos de prioridades unionistas JP 2005-131161 de 28/04/2005 e JP 2005-312076 de 27/08/2005, e propugna pelo INDEFERIMENTO dos pedidos em análise com fulcro nos artigos 8º, 13, 24 e 25 da Lei Federal nº 9.279/1996, Lei da Propriedade Industrial - LPI, pelos fundamentos a seguir expostos.



RESUMO DAS ARGUMENTAÇÕES

As organizações que apresentam o presente subsídio ao exame propugnam pelo indeferimento do pedido de patente de invenção **PI0610030-9**, e, para tanto, apresentam seus argumentos que serão expostos de acordo como os tópicos:

I. DA TEMPESTIVIDADE E DA LEGITIMIDADE DAS ORGANIZAÇÕES PROPONENTES

II. DO INTERESSE PÚBLICO NO CASO

II.a Da importância do dolutegravir para o tratamento de pessoas vivendo com HIV

II.b Da concessão indevida de patentes como uma violação do direito humano à saúde

III. DO OBJETO DO PEDIDO DE PATENTE

III.a Do dolutegravir

III.b Do cabotegravir

III.c Breve histórico sobre o desenvolvimento dos compostos dicetoácidos como inibidores de integrase

III.d Da situação patentária do dolutegravir no Brasil

IV. DA AUSÊNCIA DE CUMPRIMENTO DOS REQUISITOS DE PATENTEABILIDADE E CONSEQUENTE INDEFERIMENTO DO PEDIDO DE PATENTE PI0610030-9

IV.a Determinação do estado da técnica

IV.b Resumo das reivindicações apresentadas

IV.c Anterioridades que comprovam ausência de requisitos de patenteabilidade

IV.d Análise das reivindicações constantes no pedido de patente e argumentos legais para seu indeferimento

V. DO PEDIDO

I. DA TEMPESTIVIDADE E DA LEGITIMIDADE DAS ORGANIZAÇÕES PROPONENTES

I.a Da legitimidade das organizações proponentes

O objeto do presente pedido de patente, como será detalhado abaixo, é de extrema importância para a vida e para a saúde das pessoas vivendo com HIV/aids, uma vez que se trata do medicamento antirretroviral dolutegravir, incorporado como parte do tratamento disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde – SUS. Assim, a legitimidade das organizações que apresentam o presente subsídio ao exame verifica-se diante de suas históricas e respeitadas trajetórias na defesa dos direitos humanos, com ênfase para o direito à saúde e acesso a tratamento e assistência farmacêutica de qualidade, além de



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ativa atuação no campo da implementação de políticas públicas na área de propriedade intelectual, com vistas à primazia do interesse público.

A Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (Abia) é uma associação civil, de natureza filantrópica, sem fins lucrativos. A Abia foi fundada 12 de março de 1987 e é uma das mais antigas ONG dedicadas ao combate da epidemia de HIV no Brasil e à garantia de direitos às pessoas vivendo com HIV, tendo como um dos seus fundadores o sociólogo Herbert de Souza (o “Betinho”), figura de reconhecida importância na vida pública brasileira. A Abia segue como uma das mais conceituadas e reconhecidas entidades sobre a matéria no Brasil e com amplo reconhecimento entre seus pares no âmbito nacional e internacional, e conta na sua composição com pesquisadores, profissionais e ativistas de notório saber nessa temática, considerados referências em seus campos de atuação no Brasil. Mais informações em: www.abiaids.org.br.

A Abia coordena o Grupo de Trabalho sobre Propriedade Intelectual (GTPI) da Rede Brasileira pela Integração dos Povos (Rebrip). A Rebrip congrega organizações da sociedade civil brasileira para acompanhar e monitorar os acordos comerciais nos quais o governo brasileiro está envolvido, a fim de avaliar e minimizar potenciais impactos no cotidiano da população e em políticas públicas que visam assegurar a efetivação dos direitos humanos no Brasil. Mais informações sobre a Rebrip estão disponíveis em www.rebrip.org.br. Um dos temas relevantes no âmbito da discussão sobre comércio e direitos humanos refere-se à propriedade intelectual, motivo pela qual a Rebrip constituiu um grupo de trabalho para encaminhar as reivindicações da sociedade civil sobre esta questão, fundado em 2003. O GTPI reúne diversas entidades da sociedade civil e busca discutir, acompanhar e incidir no tema da propriedade intelectual e, sobretudo, mitigar o impacto dos efeitos negativos do atual sistema de patente no acesso aos medicamentos essenciais da população brasileira. Mais informações sobre o GTPI/Rebrip podem ser consultadas em www.deolhonaspateentes.org.

O Grupo de Incentivo à Vida (GIV) é uma das organizações membro do GTPI/Rebrip. O GIV foi fundado em 1990 como um grupo que luta pelos direitos das pessoas vivendo com HIV/AIDS, e das populações mais vulneráveis à infecção pelo HIV, tendo como ponto de partida o protagonismo político das pessoas soropositivas. Não tem finalidades lucrativas e nenhuma vinculação de natureza político-partidário ou religiosa. Com seu trabalho e as parcerias que estabeleceu, o GIV firmou-se e contribuiu para o crescimento e fortalecimento das respostas comunitárias de combate à AIDS, com envolvimento técnico e político na maior parte das decisões e reivindicações que são



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



importantes para as pessoas vivendo com AIDS, como por exemplo, a luta por acesso universal e gratuito a medicamentos, a constituição de fóruns e encontros de articulação nacional entre ONGs/AIDS e a luta pela garantia dos direitos das pessoas soropositivas. Mais informações em: www.giv.org.br.

A Rede Nacional de Pessoas Vivendo com HIV/Aids (RNP+) começou a ser configurada em 1995, durante o V Encontro de Pessoas Vivendo com HIV e AIDS, o "Vivendo". Em 1996, a RNP+ Brasil elabora uma Carta de Princípios, na qual estabelece sua missão enquanto movimento social em defesa das Pessoas Vivendo com HIV e AIDS no Brasil. A RNP+ atua em todo o país, em conselhos municipais, estaduais e no Conselho Nacional de Saúde, além de participar de outras instâncias de controle social das políticas públicas sobre HIV e AIDS no Brasil. O núcleo São Luís da RNP+, foi fundado em 03 de julho de 2004, tendo sido reconhecido como organização de utilidade pública. A RNP+/SLS, é uma organização de pessoas vivendo com HIV/AIDS, sem vínculo político-partidário e religioso, que atua na promoção do fortalecimento das pessoas sorologicamente positivas para o vírus HIV, independente de gênero, orientação sexual, credo, raça/cor ou etnia e nacionalidade. É também membro do GTPI/Rebrip. Mais informações sobre a RNP+ Brasil em: www.rnpvha.org.br.

O Fórum de ONGs/Aids do Estado de São Paulo (FOAESP) é uma iniciativa pioneira e bem-sucedida de controle social em HIV e Aids. Criado em 1996 e fundado em outubro de 1997, conta hoje em todo o Estado com 98 organizações não governamentais associadas. O Fórum já se consolidou como um importante espaço de interlocução com os gestores de políticas públicas em HIV/Aids, especialmente a Secretaria de Estado da Saúde, tem encaminhado para a especialização e aprofundamento de suas ações de ativismo, com a criação de Comissões Temáticas e Grupos de Trabalho. É também membro do GTPI/Rebrip. Mais informações sobre o FOAESP: <http://www.forumaidssp.org.br/home/>.

O Grupo Pela Valorização, Integração e Dignidade do Doente de Aids - São Paulo (Pela Vidda - SP) é uma organização não-governamental constituída por pessoas vivendo com Aids, seus amigos, parentes, familiares e interessados em geral. Reúne colaboradores e voluntários independentemente da sorologia para o HIV, sexo, orientação político-partidária, sexual ou religiosa. O principal compromisso da ONG é promover a integração das pessoas vivendo com HIV e Aids, o respeito à cidadania e também incentivar a participação de todos no enfrentamento da epidemia com ações que contribuam para a prevenção e o controle da Aids.



I.b Da tempestividade do presente subsídio

O artigo 31 da Lei 9.279/1996, que regula direito e obrigações relativos à propriedade industrial, faculta a terceiros interessados, no período compreendido entre a publicação do pedido e o final do exame, apresentarem documentos e informações para subsidiarem o exame técnico de um pedido de patente. A Instrução Normativa PR 17/2013, por sua vez, estabelece que, para efeitos do artigo 31 da LPI, deve-se considerar como final de exame a data do parecer conclusivo técnico referente à patenteabilidade, ou o trigésimo dia que antecede a publicação de deferimento, indeferimento ou arquivamento definitivo.

Tendo-se ciência das normas estabelecidas, que caracterizam o final do exame do pedido de patente, constatou-se, no sítio eletrônico do INPI¹, que foi requerido pela depositante o **exame prioritário do pedido de patente PI0610030-9** (despacho 15.24), conforme publicado na RPI 2393, em 16/11/2016, sendo este concedido (despacho 15.24.2) por se tratar de medicamento utilizado no tratamento de HIV/aids, conforme publicado na RPI 2397, em 13/12/2016, de acordo com a Resolução 80/2013 do INPI.

Verificou-se ainda que o pedido de patente **PI0610030-9** foi encaminhado, para análise da anuência prévia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 08/02/2017 (despacho 7.4 publicado na RPI 2407 em 21/02/2017). Portanto, fica claro que a presente petição de subsídio está **dentro do prazo estipulado para sua apresentação**, uma vez que ainda não há parecer conclusivo técnico exaurido nos autos.

Ademais, a Lei nº. 9.784, de 29 de janeiro de 1999, que regula o processo administrativo no âmbito da administração pública federal, legitima a atuação de terceiros interessados, prevendo expressamente a legitimidade de organizações para atuar em defesa de direitos ou interesses coletivos e difusos.

Por esta razão, os demandantes são amplamente interessados no pedido de patente **PI0610030-9**, ora em análise, que se refere a um medicamento estratégico e de alto custo para o SUS e essencial para a vida e saúde das pessoas vivendo com HIV/aids, assim como, a um composto análogo em fase de estudos clínicos².

1. INPI. Disponível em: www.inpi.gov.br. Consultado em 12/08/2017.

2. National HIV Curriculum - Cabotegravir. Disponível em: <https://www.hiv.uw.edu/page/treatment/drugs/cabotegravir/drug-summary>. Consultado em 03/09/2017.



Portanto, é uma questão de interesse público que o medicamento esteja disponível para todas as pessoas que dele necessitem a um preço acessível ao sistema público de saúde e que não seja objeto de propriedade intelectual de uma empresa sem que cumpra os requisitos constitucionais e legais para que uma patente seja concedida, como ocorre no presente caso.

II. DO INTERESSE PÚBLICO NO CASO

II.a Da importância do dolutegravir para o tratamento das pessoas vivendo com HIV

De acordo com o Boletim Epidemiológico de HIV/Aids 2016, de 1980 a junho de 2016, foram notificados 842.710 casos de aids no Brasil. Nos últimos cinco anos, registrou-se uma média de 41,1 mil casos por ano e a taxa de detecção de aids no Brasil tem apresentado estabilização nos últimos dez anos, com uma média de 20,7 casos/100 mil habitantes³. Atualmente a infecção pelo HIV é considerada uma doença de caráter crônico observando-se que **a redução significativa da morbimortalidade está diretamente relacionada a rapidez no diagnóstico e no tratamento.**

Este fato se deve principalmente aos avanços na terapia antirretroviral (TARV), que mudou os rumos da epidemia e o prognóstico da doença possibilitando qualidade de vida às pessoas vivendo HIV. Entretanto, ainda são observadas elevadas taxas de falha virológica, que podem ter origem no surgimento de cepas resistentes aos antirretrovirais (ARV). O reconhecimento precoce da falha virológica e a escolha adequada e oportuna do novo tratamento, chamado de “esquema de resgate”, são fundamentais para minimizar as consequências da supressão viral parcial ou incompleta⁴.

No Brasil, a partir de estudo conduzido pelo Ministério da Saúde, constatou-se um aumento expressivo na taxa global de resistência aos tratamentos de primeira linha sendo a mutação K103N/S, que confere resistência ao efavirenz, a mais encontrada. Este fato aponta para uma menor efetividade de esquemas terapêuticos que utilizam efavirenz em

3. Boletim Epidemiológico de Aids 2016. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/boletim-epidemiologico-de-aids-2016>. Consultado em 06/07/2017.

4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Ampliação de uso dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV), já disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da infecção pelo HIV. Nº 277, setembro de 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_DolutegravirDarunavir_final.pdf.

primeira linha. A eficácia da TARV é uma função direta de dois fatores: da potência do esquema antirretroviral instituído e do potencial de durabilidade desse esquema. A durabilidade se traduz na barreira genética à resistência do esquema utilizado⁵. Pode-se definir a barreira genética como a facilidade com que o vírus desenvolve resistência frente aos medicamentos em uso pelo paciente. Deste modo, quando a resistência emerge rapidamente com o uso de um determinado medicamento ou associação de medicamentos, consideramos a barreira genética baixa.

Segundo a OMS, a eficácia e a segurança dos antirretrovirais melhoram substancialmente com a introdução de novas classes de ARV, como a dos inibidores de integrase. Até o momento, os seguintes compostos de inibidores de integrase foram aprovados pelas agências reguladoras: dolutegravir (DTG), raltegravir (RAL) e elvitegravir (ELV), representados na Figura 1.

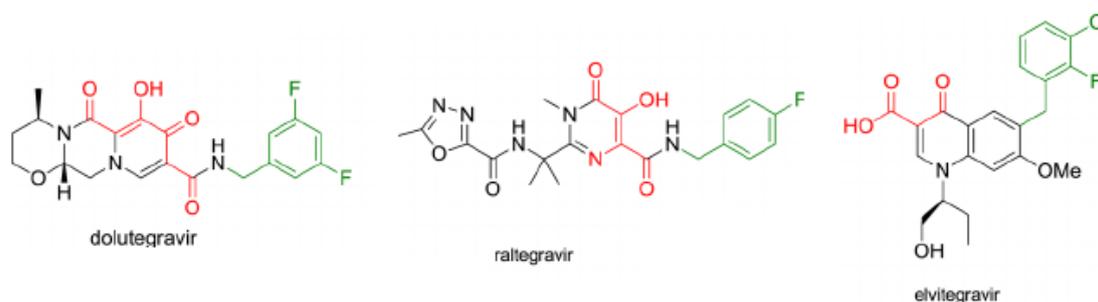


Figura 1: Inibidores de integrase aprovados

Os primeiros inibidores de integrase aprovados para o tratamento de pessoas vivendo com HIV foram o raltegravir, aprovado em 2007, e elvitegravir, aprovado em 2012. Ambos são recomendados para a terapia de pacientes sem tratamento prévio ou que apresentem resistência a outros agentes antirretrovirais. Entretanto, a forma de administração do raltegravir, duas vezes ao dia, e do elvitegravir, administrado com Cobicistat uma vez ao dia, dificulta a adesão ao tratamento. Além disso, ambos possuem baixa barreira à resistência genética e são associados à resistência cruzada.

Já o dolutegravir, objeto do pedido de patente ora em análise, é um inibidor de integrase de segunda geração, com elevada barreira genética para mutações. Desde seus estudos pré-clínicos, esse medicamento mostra grande potência contra o HIV e um perfil farmacológico extremamente atraente, que permite uma dose baixa, uma vez ao dia,

5. Diaz, R. S. Potência e barreira genética dos medicamentos e esquemas antirretrovirais; BJD Educação Médica Continuada, v. 2, n. 3, p. 70-81, 2016. Disponível em: <http://www.bjid.org.br/en/potencia-e-barreira-genetica-dos/articulo/X2177511716559681/>.



com poucos eventos adversos em indivíduos que iniciam TARV. A partir da análise comparativa de esquemas tradicionais e mais modernos, realizada em 2015, foi possível determinar que **o uso de dolutegravir para pacientes virgens de tratamento melhora a eficácia e tolerabilidade em comparação aos regimes com efavirenz**. Esse resultado levou a OMS recomendar o dolutegravir como opção para início da TARV^{3,6}.

No Brasil, o dolutegravir foi registrado na Anvisa e teve recomendação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) para utilização inicialmente em terceira linha de tratamento e mais recentemente em primeira linha de tratamento de pessoas vivendo com HIV e aids (PVHA)^{3,7,8}.

A recomendação de incorporação do dolutegravir para a terceira linha de tratamento de PVHA foi realizada pelos membros da Conitec⁶ em 2015, sendo a deliberação publicada na Portaria nº 63 de 28 de outubro de 2015⁹. No relatório de Recomendações nº 277 de setembro de 2016³, foi proposta a ampliação de uso do dolutegravir para compor esquema preferencial de primeira linha de TARV⁷. Com isso, a partir de 2017, o dolutegravir passou a incorporar a primeira linha de TARV.

Cabe ressaltar que o primeiro parecer da Conitec sobre o dolutegravir foi pela não incorporação e, posteriormente, a incorporação se deu apenas na terceira linha de tratamento, apesar das inúmeras evidências clínicas que apontavam para a necessidade de incorporação como primeira linha desde o início. A principal razão para a incorporação restrita do medicamento ao SUS foi o **alto custo do medicamento**, como evidencia o relatório da Conitec, atualmente ofertado apenas por uma empresa no Brasil em razão da situação de monopólio gerada pelos pedidos de patentes¹⁰.

Com a posterior incorporação do dolutegravir na primeira linha de tratamento no SUS, estima-se que cerca de 100 mil PVHA sejam beneficiadas, tanto os pacientes

6. Sprinz, E. Uso de inibidores da integrase como agentes de primeira linha no tratamento da infecção pelo HIV; BJID Educação Médica Continuada, v. 2, n. 4, p. 99-106, 2016.

7. Relatório de recomendação. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Dolutegravir_2015.pdf. Consultado em 06/07/2017.

8. Portaria nº 35, de 28 de setembro de 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2016/Republicacao_PortariaSCTIE_35_2016.pdf. Consultado em 08/07/2017.

9. Portaria nº 63, de 28 de outubro de 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2015/Portarias_63e64_2015.pdf. Consultado em 08/07/2017.

10. ABIA. Para ABIA, incorporação do Dolutegravir terá impacto na qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV, 06 de outubro de 2016. Disponível em: <http://abiids.org.br/para-abia-incorporacao-do-dolutegravir-tera-impacto-na-qualidade-de-vida-das-pessoas-que-vivem-com-hiv/29467>. Consultado em 12/08/2017.



virgens no tratamento, como para os que apresentam resistência aos medicamentos atuais, em especial ao efavirenz. Além disso, segundo estudos apresentados, o dolutegravir apresenta um nível baixo de efeitos adversos o que é de suma importância para a continuidade do tratamento e melhora da qualidade da vida das PVHA.

De acordo com o Ministério da Saúde, a incorporação em primeira linha foi possível devido a um desconto no preço negociado com a empresa GSK que comercializa o dolutegravir com exclusividade no Brasil¹¹. No entanto, a concorrência entre diferentes produtores, ou mesmo a produção por laboratórios públicos, tem o potencial de diminuir ainda mais o preço do medicamento, reduzindo o impacto orçamentário no SUS, mas isso só é possível quando não há barreira patentária, como a gerada pela concessão indevida do presente pedido de patente que, como será detalhado abaixo, não cumpre os requisitos de patenteabilidade estipulados pela legislação nacional para que possa ser concedido. A título de ilustração, a versão genérica do dolutegravir no Quênia, país de renda média de acordo com a classificação do Banco Mundial, **é comercializada ao preço de USD 48 por pessoa/ano¹², enquanto no Brasil o preço anunciado pelo Ministério da Saúde após a negociação do desconto é de USD 547,50 por pessoa/ano¹⁰, mais de 11 vezes mais caro. A empresa Aurobindo fez um acordo para comercialização do genérico do dolutegravir ao preço de USD 44 por pessoa/ano¹³ e o custo de produção do dolutegravir foi estimado em USD 28 por pessoa/ano¹⁴.**

Caso a presente patente seja concedida, mesmo na ausência dos requisitos de patenteabilidade, o dolutegravir ficaria em monopólio patentário pelo menos até o ano 2027 (considerando concessão no ano de 2017, o que já acarretaria um ano de extensão da patente pelo disposto no parágrafo único do artigo 40 da LPI).

11. Portal da Saúde. Saúde oferecerá melhor tratamento do mundo para HIV/aids, 28 de setembro de 2016. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/25857-saude-oferecera-melhor-tratamento-do-mundo-para-hiv-aids>. Consultado em 12/08/2017.

12. Daily Nation, Africa gets generic version of most effective HIV drug, 28 de junho de 2017. Disponível em: <http://www.nation.co.ke/news/Africa-gets-generic-version-of-most-effective-HIV-drug/1056-3991324-h33i2pz/index.html>. Consultado em 12/08/2017.

13. UNAIDS, Press Release, THREE NEW AGREEMENTS ANNOUNCED WITH THE POTENTIAL TO EXPAND ACCESS TO INNOVATIVE HIV TREATMENT IN LOW- AND MIDDLE-INCOME COUNTRIES. 30 de novembro de 2015. Disponível em: http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2015/november/2015113_0_PR_CHAI_UNITAID. Consultado em 12/08/2017.

14. I-MAK. The Roadmap. Special edition report: dolutegravir. June 2017. Disponível em: <http://www.i-mak.org/roadmap/>. Consultado em 13/08/2017.



II.a Da concessão indevida de patentes como uma violação do direito humano à saúde

No que se refere aos preços dos medicamentos, cabe lembrar que as patentes conferem a seu titular a exploração do objeto em condições de exclusividade, consolidando monopólios e isso faz com que os preços dos medicamentos sejam muito altos, já que não há concorrência. Mesmo com a redução de 70% do preço em comparação com o preço anterior praticado no Brasil conforme anunciado pelo Ministério da Saúde¹⁰, o monopólio presente pela concessão ou expectativa de concessão da patente faz com que os preços permaneçam altos. No caso de medicamentos classificados na categoria I (como o dolutegravir), o preço máximo estabelecido pela CMED não considera custos de produção do medicamento, baseia-se somente em preços disponíveis em mercados internacionais de países desenvolvidos¹⁵, que também são fixados em um cenário de exclusividade.

Os altos preços dos medicamentos, decorrentes do monopólio patentário, influenciam diretamente no acesso aos medicamentos, já que uma das dimensões do acesso a medicamentos é a capacidade aquisitiva para o usuário ou a sustentabilidade da aquisição pelo sistema de saúde. Por isso a política de acesso a medicamentos é influenciada diretamente pelas questões de propriedade intelectual.

Mesmo no Brasil, em que o acesso à saúde e aos medicamentos é universal, altos preços podem significar limitação do acesso aos medicamentos, já que os recursos públicos destinados à saúde continuam sendo limitados e muito menores que os altos preços fixados pela indústria farmacêutica. Na incorporação ou não de um medicamento mais novo, com menos efeitos adversos, melhor eficácia ou outras características que ajudam no uso de medicamentos, o preço é um limitador da incorporação ou da indicação de uso do medicamento. Sendo assim, medicamentos com preços mais acessíveis têm maior possibilidade de estarem disponíveis para o maior número de pessoas que necessitam. Por isso existe relação entre concessão de patentes, preço de medicamentos e acesso a eles.

No Brasil, a partir da Constituição Federal de 1988, os direitos sociais foram inscritos na condição de cidadania, sendo assegurados de forma universal pelo Estado. Dentre os quais o direito à saúde foi estabelecido como direito de todos e dever do

15. Os países que servem de base para a definição do preço máximo do medicamento pela CMED são: Austrália, Nova Zelândia, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Itália, Portugal e o país de origem do produto.



Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visam à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para a promoção, proteção e recuperação (art. 196). Os contornos do direito constitucional à saúde no Brasil guardam relação intrínseca com a observância de parâmetros prestacionais de atuação estatal na promoção, prevenção e recuperação da saúde. Não bastasse a eloquência do texto constitucional, a Lei 8.080/1990, ao regulamentar o Sistema Único de Saúde no Brasil, estabeleceu como princípios a universalidade e a integralidade do sistema de assistência à saúde. Por essa perspectiva, “assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica” é componente fundamental do direito à Saúde e exige o cumprimento de prestações diversas que vão desde o atendimento médico até a distribuição gratuita de medicamentos.

A título de ilustração, até o final de 2016, a previsão do Ministério da Saúde era de investir cerca de R\$ 35 bilhões para aquisição de medicamentos – o maior valor já investido pelo governo federal¹⁶. Se, por um lado, os gastos com medicamentos mostram-se vultosos, por outro, os recursos alocados para a o Sistema Único de Saúde no Brasil nunca foram condizentes com o necessário para a construção de um sistema público de qualidade. Ao contrário, o subfinanciamento crônico do SUS tem sido um dos principais fatores que impedem o pleno cumprimento dos princípios de universalidade, integralidade e igualdade no acesso a bens e serviços de saúde.

Tal situação se agrava no contexto de recrudescimento do Estado na efetivação de direitos sociais marcado por uma série de medidas de austeridade e redução dos gastos públicos em saúde apontados para um cenário ainda mais desolador que compromete a própria existência do SUS.

Fazendo um retrospecto sobre os marcos legais que versam sobre a alocação de recursos para o financiamento em Saúde no Brasil, no período de 2002 a 2015 no qual a Emenda Constitucional 29 esteve em vigor, houve uma estabilização como consequência da regra de vinculação de recursos e da não aplicação de recursos pela União abaixo do mínimo obrigatório. Embora não fossem suficientes para sanar as iniquidades e problemas de acesso a serviço e bens de saúde pela população, a reserva de recursos tendo como parâmetro o Produto Interno Bruto permaneceu estável, variando de 1,66% em 2002 a 1,69% em 2015. Em 2015, sob a justificativa de agravamento da crise econômica, por meio da Emenda Constitucional 86, houve uma mudança e vinculou-se a

16. Brasil, R\$ 35 bilhões serão repassados para a aquisição de medicamentos até 2016. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2013/04/r-35-bilhoes-serao-repassados-para-a-aquisicao-de-medicamentos-ate-2016>. Consultado em 17/11/2015.



aplicação mínima a um percentual da Receita Corrente Líquida (RCL). No caso da saúde, a EC 86 atualizou esta aplicação e definiu um gasto de 13,2% da Receita Corrente Líquida (RCL) em 2016, percentual que progressivamente deveria chegar a 15% em 2020. Esta é a regra de aplicação mínima de recursos em Ações e Serviços Públicos em Saúde que o governo federal deve observar atualmente.

Não bastassem os cortes propostos em 2015 e as intensas manifestações contrárias da sociedade, foi aprovada na Câmara dos Deputados (PEC 241/2016) e no Senado Federal (PEC 55/2016), a Emenda Constitucional (EC) 95/2016 que institui o Novo Regime Fiscal no âmbito dos Orçamentos Fiscal e da Seguridade Social da União e propõe o congelamento do piso dos gastos para o financiamento do SUS, que, a partir de sua aprovação vigorará por 20 exercícios financeiros, tendo como base os gastos realizados no ano de 2016. Em estudo publicado pelo IPEA - Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada¹⁷ aponta que “congelar os gastos em valores de 2016, por vinte anos, parte do pressuposto equivocado de que os recursos públicos para a saúde já estão em níveis adequados para a garantia do acesso aos bens e serviços de saúde” e elenca algumas consequências inevitáveis da aprovação de EC 95/2016, a saber: a) perda de recursos em relação às regras de vinculação das EC nº 29 e nº 86; b) a redução do gasto público per capita com saúde; c) desobrigação dos governos de alocarem mais recursos em saúde em contextos de crescimento econômico; d) provável aumento das iniquidades no acesso a bens e serviços de saúde; e) dificuldades para a efetivação do direito à saúde no Brasil; f) **gerar uma perda de recurso disponível para os próximos vinte anos na cifra total de 743 bilhões de reais.**”

Com perdas tão volumosas e premente dificuldade de manter o SUS qual inscrito na Constituição Federal, os impactos do sistema de patentes para as políticas de saúde Brasil ganham novos contornos, uma vez que, a escassez de recursos que há compromete muito a sustentabilidade do SUS pode ser mais um fator que contribuirá para a própria inexistência do sistema público de saúde como um todo.

No caso específico da política de AIDS, há ainda uma preocupação com o cumprimento das metas estabelecidas no âmbito das Nação Unidas que pode ser traduzida pelo slogan “90-90-90”. Ou seja, 90% das pessoas que têm HIV devem saber status, 90% dessas devem estar em tratamento e, das pessoas em tratamento, 90%

17. Ipea. Os impactos do novo regime fiscal para o financiamento do Sistema Único de Saúde e para a efetivação do direito à saúde no Brasil. Nota técnica, n 28, 2016. Disponível em: http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/nota_tecnica/160920_nt_28_disoc.pdf.



teriam carga viral indetectável. Segundo o UNAIDS - Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids - isto representa que 73% de toda a população mundial das pessoas que vivem com o HIV teriam uma carga viral indetectável em 2020. Caso essas metas sejam alcançadas nos próximos anos, modelos estatísticos preveem o controle da epidemia de HIV até 2030.

Embora a situação do Brasil seja considerada confortável em comparação ao quadro global, analisando os números atuais, percebe-se que há um caminho longo a percorrer no país para a consecução das metas. Segundo dados do Ministério da Saúde¹⁸ em 2015, 83% das pessoas vivendo com HIV tinham conhecimento de seu status sorológico, 52% estavam em tratamento com antirretrovirais e 46% tinham carga viral indetectável. Ou seja, a previsão é de ampliação do número de pacientes em tratamento e, portanto, torna-se ainda mais importante atentar para a sustentabilidade da política de financiamento de medicamentos.

Como visto, a espinha dorsal da política atual de resposta à epidemia de HIV é baseada em metas globais ambiciosas cuja principal estratégia para sua consecução baseia-se numa ampliação sem precedentes da cobertura medicamentosa e envolvem o dispêndio de vultuosos recursos financeiros, sobretudo para a compra de medicamentos, em um cenário de subfinanciamento crônico do sistema público de saúde no Brasil, agravado por uma crise econômica e cortes do orçamento de políticas sociais.

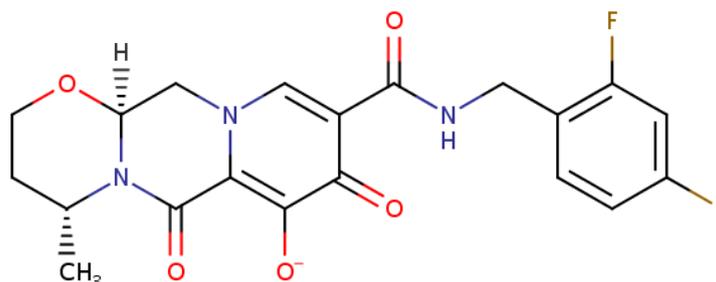
III. DO OBJETO DO PEDIDO DE PATENTE PI0610030-9

III.a Do dolutegravir

O dolutegravir, na forma de sal de sódio (Figura 2), foi desenvolvido pela ViiV Healthcare, empresa independente criada pela parceria da GlaxoSmithKline (GSK), Pfizer e a Shionogi¹⁹. O medicamento é comercializado como Tivicay®, pela GSK, em comprimidos revestidos de 50 mg.

18. Ministério da Saúde. Departamento Nacional de Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico 2015 – Aids e DST.

19. ViiV Healthcare. Disponível em: <https://www.viivhealthcare.com/about-us/who-we-are.aspx>. Consultado em 10/07/2017.



Na⁺

Figura 2: Dolutegravir sódico

Fórmula química: C₂₀ H₁₉ F₂ N₃ NaO₅ - **CAS:** 1051375-19-9

Nomenclatura IUPAC: sodium;(4R,12aS)-9-[(2,4-difluorophenyl)methylcarbamoyl]-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,12,12a-tetrahydro-2H-pyrido[5,6]pyrazino[2,6-b][1,3]oxazin-7-olate)

Códigos de pesquisa: GSK1349572; S-349572; S/GSK 1349572; `572; 1349572²⁰

No Brasil, em consulta à base de dados da Anvisa, observa-se dois registros de medicamentos que apresentam o dolutegravir sódico como princípio ativo, ambos da empresa GlaxoSmithKline (GSK)²¹: o Tivicay® (registro 101070300) e o Triumeq® (registro 101070326). O primeiro possui apenas o dolutegravir como substância ativa. Enquanto que o segundo é uma combinação de sulfato de abacavir (600 mg), dolutegravir sódico (50 mg) e lamivudina (300 mg), na forma de comprimido revestido. O Triumeq® ainda não foi incorporado ao SUS para o tratamento de PVHA.

III.b Do cabotegravir

Cabe destacar que o composto cabotegravir²² (Figura 2a), um análogo estrutural do dolutegravir, **em fase de testes clínicos** para o uso no tratamento de pessoas vivendo com HIV, assim como para a profilaxia pré-exposição^{2,23}, também é descrito e reivindicado no pedido de patente **PI0610030-9**, objeto deste subsídio.

20. Dolutegravir sodium. PubChem. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46216142#section=Top>. Consultado em 10/07/2017.

21. Anvisa. Consulta de registros de medicamentos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25568>. Consultado em 10/07/2017.

22. Cabotegravir. Disponível em: <https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL2403238>. Consultado em 03/09/2017.

23. Max Igor Banks Ferreira Lopes, Tratando HIV no futuro: novas drogas antirretrovirais, BJID. Educação Médica Continuada. Vol 2, 3, julho 2016.

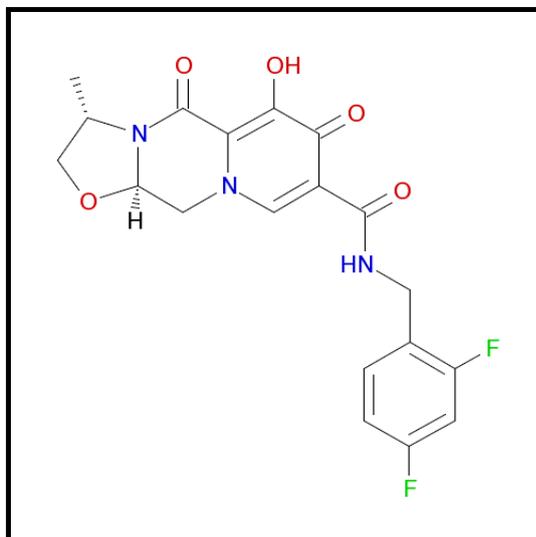


Figura 2a: Cabotegravir, análogo dolutegravir

Fórmula química: C₁₉H₁₇F₂N₃O₅ - **CAS:** 1051375-10-0

Nomenclatura IUPAC: (3S,11aR)-N-(2,4-difluorobenzyl)-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydrooxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazine-8-carboxamide

Códigos de pesquisa: GSK1265744; GSK744²⁴

O cabotegravir tem sido estudado tanto para tratamento inicial quanto para prevenção do HIV. Os estudos de tratamento inicial foram feitos sobre o acrônimo LATTE (Long-Acting Antiretroviral Treatment Enabling) em estudos multicêntricos realizados no Canadá e nos EUA².

Um dos estudos de fase IIb foi realizado utilizando uma formulação oral do cabotegravir, em que foram comparadas três posologias (10 mg, 30 mg e 60 mg) do cabotegravir oral *versus* efavirenz, todos combinados a dois medicamentos Inibidores de Transcriptase reversa Não Nucleosídeo (ITRN).

Um segundo estudo realizado é o LATTE II4, que utilizou o cabotegravir e a rilpivirina, sob apresentação de nanopartículas. Uma das frentes estudadas é a formulação de nanopartículas por via intramuscular com 600 mg/400 mg de rilpivirina/cabotegravir a cada quatro semanas ou de 900 mg/600 mg de rilpivirina/cabotegravir a cada oito semanas. As formulações de longa ação de

24. Cabotegravir. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54713659#section=Wikipedia>. Consultado em 03/09/2017.



cabotegravir e rilpivirina também estão sendo estudados para profilaxia de pré-exposição (PrEP)²⁵.

IV.c Breve histórico sobre o desenvolvimento dos compostos dicetoácidos como inibidores de integrase

A integrase é uma das três enzimas codificadas no genoma do HIV-1 e desempenha um papel crucial na infecção pelo HIV, incorporando o DNA viral no DNA cromossômico do hospedeiro. O processo de integração envolve a sequência de duas reações, nas quais ambas requerem a presença de íons de magnésio (Mg^{2+}). A enzima integrase tem sido amplamente estudada como alvo terapêutico no campo da terapia antirretroviral²⁶.

Os íons Mg^{2+} são cofatores críticos na fase de integração. A inativação destes cofatores, por exemplo, através de quelação provoca comprometimento funcional da integrase. Este conceito proporciona aos pesquisadores a oportunidade de projetar e desenvolver inibidores altamente eficientes. Atualmente, a grande maioria dos inibidores de integrase que está sendo pesquisada contém um modelo estrutural que coordena os dois íons divalentes de magnésio no sítio ativo da enzima²⁷.

Hazuda e colaboradores publicaram estudo no qual foram apresentados compostos dicetoácidos (DKA) como modelos para uma nova classe de inibidores de integrase (Figura 3). Os pesquisadores afirmam que os compostos dicetoácidos mostram-se específicos na inibição da integrase, inibindo a fase de transferência do DNA viral para o DNA do hospedeiro²⁸. A partir da quelação dos íons magnésio, os dicetoácidos atuam como inibidores da transferência da cadeia pela integrase (INSTI)²⁹.

25. Cabotegravir mais rilpivirine injetáveis funcionam bem com drogas de ação terapêutica de longo tempo contra o HIV. Disponível em: <https://soropositivo.org/2016/02/24/cabotegravir-mais-rilpivirine-injetaveis-funcionam-bem-como-de-drogas-de-acao-terapeutica-de-longa-tempo-contra-o-hiv/>. Consultado em 03/09/2017.

26. Bailly, F.; Cotellet, P. The preclinical discovery and development of dolutegravir for the treatment of HIV. *Expert. Opin. Drug Discov.*, 10(10), 2015.

27. Fan, X; Zhang, FH; Al-Safi, RI; Zeng, LF; Shabaik, Y; Debnath, B; Sanchez, TW; Odde, S; Neamati, N; Long, YQ (2011-08-15). Design of HIV-1 integrase inhibitors targeting the catalytic domain as well as its interaction with LEDGF/p75: a scaffold hopping approach using salicylate and catechol groups. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 19 (16): p. 4935–52, 2011.

28. Hazuda, D.J. *et al.* Inhibitors of Strand Transfer That Prevent Integration and Inhibit HIV-1 Replication in Cells. *Science*, v. 287, 2000. Anterioridade D1.

29. 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*; 99, p. 6661-6, 2002. Anterioridade D2.

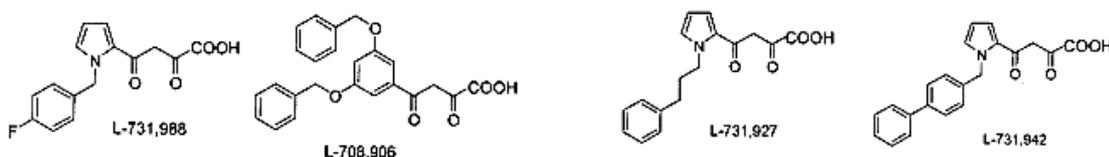


Figura 3: Compostos dicetoácidos, modelos para novos inibidores de integrase.

Seguindo essa linha, pesquisadores do Merck Research Laboratories, baseado no primeiro inibidor de integrase da classe dos DKA - o L-731-988 (1)^{23,30}, desenvolveram análogos do ácido 4-aryl-2,4-dioxobutanóico, constatando que o átomo de flúor na posição 2 ou 4 garante um maior potencial de inibição da integrase³¹ (Figura 4).

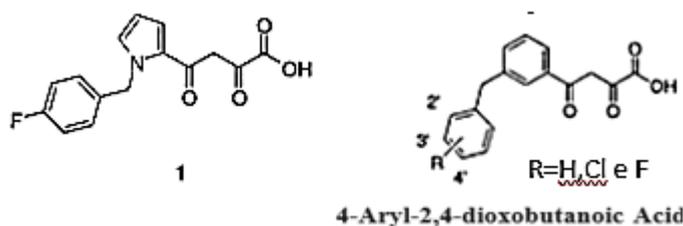


Figura 4: Análogos do ácido 4-aryl-2,4-dioxobutanóico, inibidores de integrase.

A sigla DKA para compostos dicetoácidos foi primeiramente apresentada no artigo de Hazuda *et al*²² e continua a ser usada **mesmo que o ácido arildicetobutanóico** (Figura 5) **esteja camuflado em uma estrutura heterocíclica complexa**²⁰.

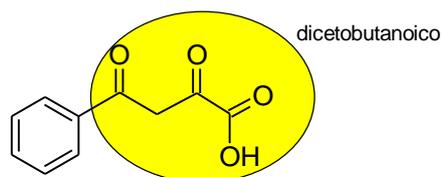


Figura 5: Ácido arildicetobutanóico, base para novos inibidores de integrase.

As estruturas de alguns inibidores da transferência da cadeia pela integrase podem ser observadas a seguir, destacando-se a parte dicetoácida que as compõem (Figura 6).

30. Esposito, D.; Craigie, R. "HIV Integrase Structure and Function". Adv. Virus Res. 52, p. 319-333, 1999.

31. Wai JS, Egbertson MS, Payne LS, et al. 4-Aryl-2,4-dioxobutanóic acid inhibitors of HIV-1 integrase and viral replication in cells. J Med Chem. 43, p. 4923-4926, 2000. Anterioridade D3.

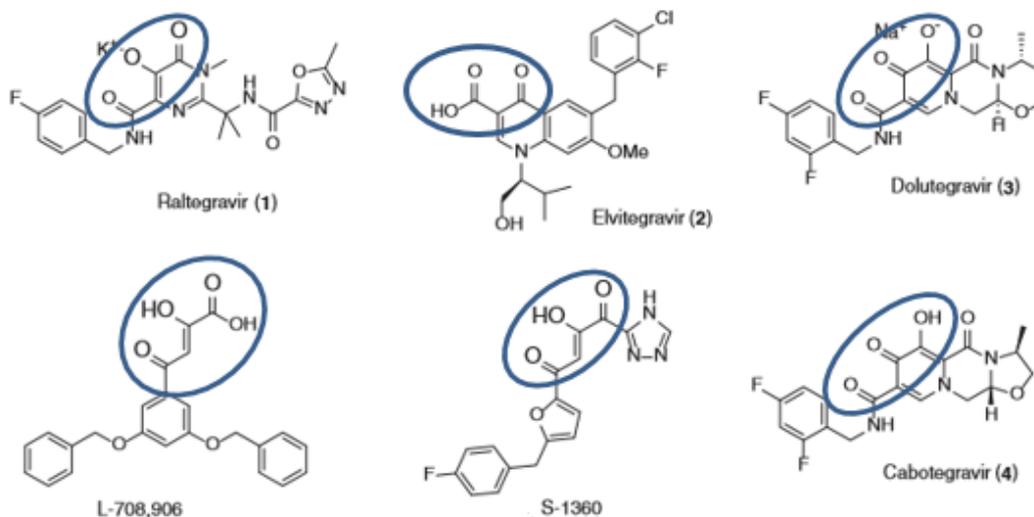


Figura 6: Derivados dicetoácidos, inibidores da integrase.

Os compostos DKA inibidores de integrase apresentam um modelo clássico estrutural, no qual se observam três regiões: um grupo β -dicetoácido (A); um anel aromático ou heteroaromático (B) e um grupo carboxila (C), que pode ser substituído por um bióstero³². Cada parte do modelo estrutural apresenta uma função distinta na integração com a enzima alvo²⁰ (Figura 7).

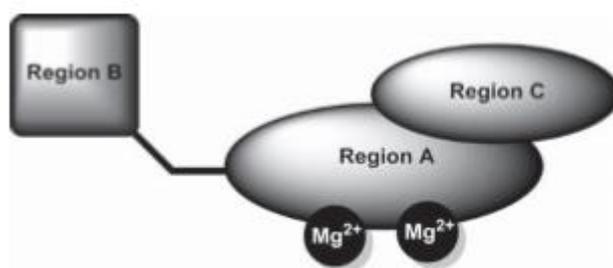


Figura 7: Modelo estrutural clássico para compostos DKA inibidores de integrase

Para exemplificar o modelo estrutural, pode ser observada a ilustração do raltegravir no sítio enzimático, onde são destacados os grupos farmacofóricos³³, que complexam os íons magnésios. A região A é a responsável pela coordenação aos dois

32. Rogolino, D.; Carcelli, M.; Sechib, M.; Neamatic, N. Viral enzymes containing magnesium: Metal binding as a successful strategy in drug design. *Coordination Chemistry Reviews*. 256, 3063, 2012.

33. Grupo farmacofórico é o conjunto de características eletrônicas e estéricas que caracterizam um ou mais grupos funcionais ou subunidades estruturais, necessários ao melhor reconhecimento molecular pelo receptor e, portanto, para o efeito farmacológico desejado.

íons metálicos. A região B é composta por um fragmento hidrofóbico sendo este grupo responsável por melhorar a afinidade e especificidade do inibidor pelo intassomo³⁴. A região C é, comumente, muito flexível e tolerável a modificações estruturais para otimização da farmacocinética³⁵ (Figura 8). O raltegravir é objeto da patente PI0213522-1, concedida no Brasil em 13/06/2017 e com prioridade unionista em 26/10/2001, portanto bastante anterior à do presente pedido de patente.

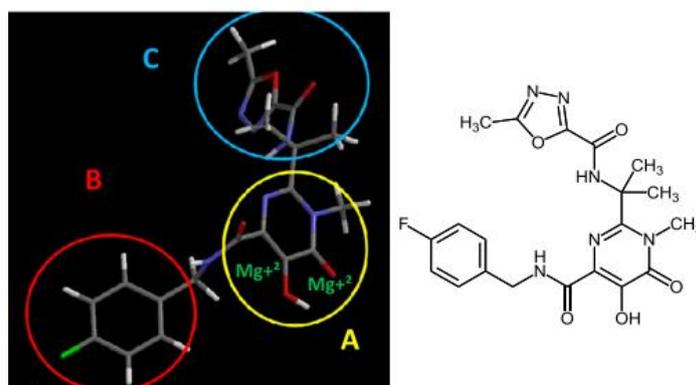


Figura 8: Modelo representando o raltegravir no sítio enzimático e a complexação dos íons Mg^{2+} pelo fármaco.

Da mesma forma, estruturalmente, o dolutegravir apresenta uma parte dicetoácida, responsável pela quelatação dos íons magnésios, cofatores enzimáticos, inibindo a enzima integrase. Em outra parte da estrutura encontra-se um anel aromático substituído por átomos de flúor, que tem a função de interação com a citosina do DNA viral. Por fim, do lado oposto há um anel metiloxazina planejado para otimizar a farmacocinética da molécula. Na Figura 9, observam-se as interações do dolutegravir no sítio ativo da enzima integrase²⁰.

34. Intassomo é um complexo nucleoproteico composto pela integrase associada ao DNA viral. Maertens, G. N.; Hare, S.; Cherepanov, P. The mechanism of retroviral integration from X-ray structures of its key intermediates. *Nature*. 468, 326, 2010.

35. Santos, M. L. A. et al. Integrase: um alvo terapêutico importante no combate à infecção HIV/AIDS. *Rev. Virtual Quim.* v. 6, n. 4, p. 937-954, 2014.

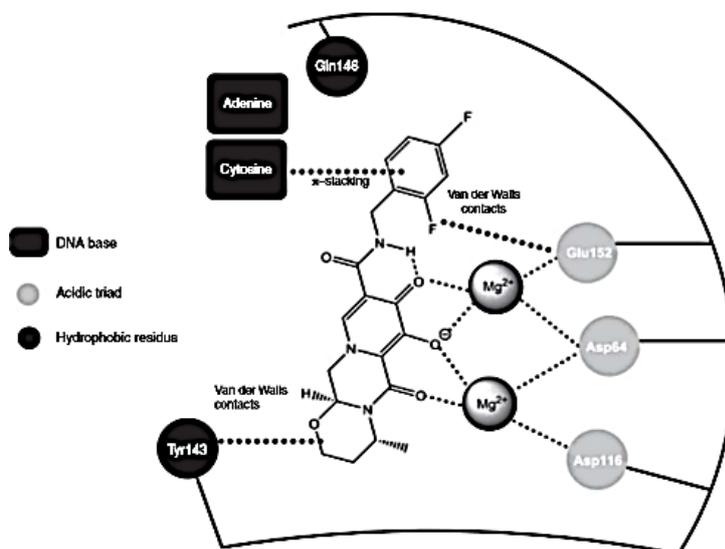


Figura 9: Dolutegravir no sítio enzimático.

III.d Da situação patentária do dolutegravir no Brasil

Em pesquisa realizada, em bases de dados privadas e públicas, foi possível identificar que cinco pedidos de patentes relacionados ao fármaco dolutegravir (Tabela 1) foram apresentados ao INPI, gerando expectativa de direito para os objetos reivindicados. Dos cinco, um é principal e os outros quatro são pedidos secundários. **Caso todos os pedidos sejam concedidos, o dolutegravir ficará sob monopólio patentário pelo menos até o ano 2031.**

Tabela 1: Pedidos de patentes relacionados ao dolutegravir no Brasil.

PEDIDO DE PATENTE	TÍTULO	DEPOSITANTE DATA DE DEPOSITO
PI0610030-9	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.	Shionogi & CO., LTD. (JP) / VIIIV Healthcare Company (US) 28/04/2006
PI0617842-1	Composto ou um sal farmacologicamente aceitável ou um solvato do mesmo, e, composição farmacêutica.	Shionogi & CO LTD. (JP) 26/10/2006
PI0923217	Processos para a preparação de um composto de piridona, e para a preparação de uma forma cristalina, composto, sal ou um hidrato deste, forma cristalina de um sal de sódio ou um hidrato deste, e, composição farmacêutica.	Shionogi & CO LTD. (JP) / Glaxosmithkline LLC (US) 08/12/2009
BR112012018670-1	Combinação, uso de um composto, composição farmacêutica, e, pacote de paciente.	Glaxosmithkline LLC (US) / 24/01/2011
BR112013002461-5	Método para produzir um composto, e, cristal de um composto.	Shionogi & Co.,Ltd. (JP) 04/08/2011

Um breve resumo sobre cada pedido de patente é apresentado a seguir:

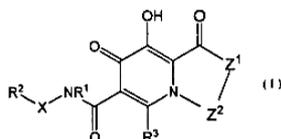
1. PI0610030-9

O pedido de patente **PI0610030-9**, objeto do presente subsídio, é correspondente dos documentos WO2006116764, US812935, CA2606282 e do pedido de patente indiano 3865/KOLNP/2007. A patente americana US812935 foi apresentada pelo solicitante do registro do medicamento Tivicay, no FDA, como sendo a patente que protege tanto o princípio ativo como o produto final. De acordo com o resumo apresentado no **PI0610030-9**, o depositante reivindica, a partir de fórmula Markush, um novo composto com atividade antirretroviral frente à enzima integrase, um processo de obtenção, um intermediário sintético e um medicamento contendo este novo composto (Figura 10).

RESUMO

“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”

A presente invenção é para fornecer um novo composto (I), tendo a atividade anti-vírus, particularmente a atividade inibitória da integrase HIV, e um medicamento contendo a mesma, particularmente, um medicamento anti-HIV, bem como um processo e um seu intermediário. O composto (I),



em que Z^1 é NR^4 ; R^1 é hidrogênio ou alquila inferior; X é uma ligação simples, um grupo hetero átomo selecionado de O, S, SO, SO_2 e NH, ou alquilenos inferior ou alquilenos inferior, em que o grupo hetero átomo pode intervir; R^2 é arila opcionalmente substituída; R^3 é hidrogênio, um halogênio, hidróxi, alquila inferior opcionalmente substituída etc; e R^4 e a parte Z^2 tomados juntos formam um anel, para formar um composto policíclico, incluindo, p. ex., um composto tricíclico ou tetracíclico.

Figura 10: Resumo apresentado no **PI0610030-9**.

O quadro reivindicatório do **PI0610030-9** apresenta 56 reivindicações. A requerente apresentou modificações no relatório descritivo e no quadro reivindicatório com o intuito de melhor esclarecer e definir o pedido de patente (petição 0020070182019 de 20/12/2007) (Figura 11).



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



As Requerentes esclarecem que apresentam em anexo novas vias das páginas 12, 16, 24, 25, 36, 39, 42, 84, 96, 99, 125, 126, 129, 145, 155, 160, 194, 204, 208, 240 e das páginas 22 e 23 das reivindicações para melhor esclarecer e definir o presente pedido.

Figura 11: Apresentação de modificações do relatório descritivo e das reivindicações do **PI0610030-9**

Adiante apresentaremos um estudo detalhado das reivindicações comprovando a falta de atividade inventiva e suficiência descritiva do **PI0610030-9**.

2. **PI0617842-1**

A busca realizada no site *Espacenet* revelou que o **PI0617842-1** (WO2007/049675) pertence à mesma família de patente do pedido de patente PI0610030-9. O pedido descreve uma nova classe de compostos que apresenta atividade anti-HIV particularmente inibidores da integrase do HIV. O pedido de patente **PI0617842-1** foi arquivado por falta de pagamento da quinta anuidade. A manutenção do arquivamento foi publicada na RPI 2208 em 30/04/2013.

3. **PI0923217-6**

O pedido de patente **PI0923217-6** (WO2010/068253) é correspondente da US9242986. Essa patente foi apresentada junto à US812935 correspondente da PI0610030-9, objeto deste subsídio, no ato do registro do medicamento Tivicay no FDA como sendo a patente que protege o princípio ativo e o produto final. O PI0923217-6 foi depositado em 08/12/2009 por Shionogi & CO LTD. (JP)/Glaxosmithkline LLC (US) e prioridade unionista US61/193634 de 11/12/2008. Segundo o resumo apresentado, o PI0923217-6 reivindica um processo de síntese, composto, forma cristalina, sal sódico deste e composição farmacêutica (Figura 12). Assim, em análise preliminar, esse pedido cobre um sal e um polimorfo do dolutegravir.

RESUMO

“PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE
PIRIDONA, E PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMA CRISTALINA,
COMPOSTO, SAL OU UM HIDRATO DESTE, FORMA CRISTALINA DE
5 UM SAL DE SÓDIO OU UM HIDRATO DESTE, E, COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA”

Um método de síntese que fornece uma ligação de anel inicial
por intermédio de uma bromação do composto I-I produzindo o composto II-
II, por meio do qual um produto final tal como AA pode ser sintetizado. Em
10 particular, a cadeia lateral contendo 2,4-difluorofenila é ligada antes da
criação do anel Q adicional.

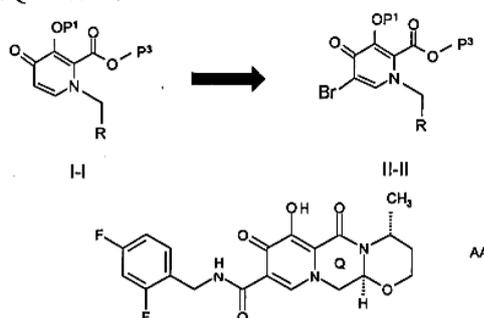


Figura 12: Resumo apresentado no PI0923217-6.

4. BR112012018670-1

O pedido de patente **BR112012018670-1** reivindica a dose fixa combinada contendo agentes antirretrovirais. O requerente apresentou um novo quadro reivindicatório com 17 reivindicações nas quais se observa a seleção dos agentes antirretrovirais dolutegravir, lamivudina, efavirenz e lopinavir. Esse pedido é correspondente ao WO2011094150 e à patente EP2531027, cujo título é “Therapeutic combination comprising dolutegravir, abacavir and lamivudine”.

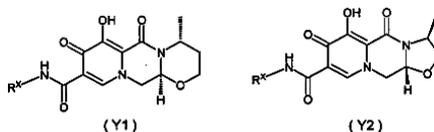
5. BR112013002461-5

Intitulado “Método para produzir um composto, e, cristal de um composto”, o **BR112013002461-5**, foi depositado por Shionogi & Co.,Ltd. (JP) em 04/08/2011, e deu início na fase nacional em 31/01/2013. Segundo o resumo apresentado (Figura 13), a invenção reivindica um método de produção do dolutegravir (Y1) e do cabotegravir (Y2), e os intermediários sintéticos. Corresponde aos documentos WO2012018065, JP5636054 e US9321789.

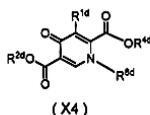
RESUMO

“MÉTODO PARA PRODUIR UM COMPOSTO, E, CRISTAL DE UM COMPOSTO”

Um processo para preparar um composto representado pela fórmula (Y1) ou (Y2)



[em que R^x é um grupo carbocíclico alquila inferior opcionalmente substituído, ou os semelhantes], usando um processo novo para preparar um derivado de piridona representado pela fórmula (X4)



[em que R^{1d} é hidrogênio, halogênio, ou os semelhantes; R^{2d} é hidrogênio, um grupo alquila inferior, ou os semelhantes, o dito grupo alquila inferior sendo opcionalmente substituído com um ou mais selecionados do grupo substituinte F; R^{4d} é um grupo alquila inferior ou os semelhantes, o dito grupo alquila inferior sendo opcionalmente substituído com um ou mais selecionados do grupo substituinte E; e R^{6d} é um grupo alquila inferior ou os semelhantes, o dito grupo alquila inferior sendo opcionalmente substituído com um ou mais selecionados do grupo de substituinte E].

Figura 13: Resumo apresentado no BR112013002461-5

6. Principais pedidos internacionais sem correspondente no Brasil

Além dos cinco pedidos brasileiros mencionados acima, consideramos relevante mencionar outros pedidos de patente vinculados ao dolutegravir na literatura internacional, mas que não identificamos correspondentes no Brasil.

- WO2010/011812 (PCT/US2009/051497): Reivindica uma pró-droga do dolutegravir¹³. Título: “Chemical compounds”. Resumo: “The present invention features compounds that are prodrugs of HIV integrase inhibitors and therefore are useful in the inhibition of HIV replication, the prevention and/or treatment of infection by HIV, and in the treatment of AIDS and/or ARC.”

- WO2010/068262 (PCT/US2009/006461): Reivindica um processo e intermediário do dolutegravir¹³. Título: “PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR CARBAMOYLPYRIDONE HIV INTEGRASE INHIBITORS”. Resumo: “Processes are provided which create an aldehyde methylene, or hydrated or hemiacetal methylene attached to a heteroatom of a 6-membered ring without going through an olefinic group and without the necessity of using an osmium reagent. In particular, a compound of formula (I) can be produced from (II) and avoid the use of an allyl amine: (formulae I and II) where R, P 1 P3, R3 and Rx are as described herein.”

- WO2011/119566 (PCT/US2011/029369): Reivindica um processo relacionado ao dolutegravir¹³. Título: “PROCESS FOR PREPARING CARBAMOYLPYRIDONE



DERIVATIVES AND INTERMEDIATES”. Resumo: “The present invention relates to the preparation of carbamoylpyridone derivatives and intermediates.”

IV. DA AUSÊNCIA DE CUMPRIMENTO DOS REQUISITOS DE PATENTEABILIDADE E CONSEQUENTE INDEFERIMENTO DO PEDIDO DE PATENTE PI0610030-9

IV.a Determinação do estado da técnica

De acordo com as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, publicadas pelo INPI, há três etapas empregadas para determinar se uma invenção reivindicada é óbvia quando em comparação com o estado da técnica: **1)** determinar o estado da técnica mais próximo; **2)** determinar as características distintas da invenção e/ou o problema técnico de fato solucionado pela invenção; e **3)** determinar se a invenção é ou não óbvia para um técnico no assunto.

Deste modo, baseando-se nas condições exigidas para determinar a atividade inventiva de uma invenção afirma-se que **não há atividade inventiva no pedido de patente PI0610030-9**. Assim como, o pedido de patente em questão não apresenta **suficiência descritiva nas reivindicações requeridas**, como será demonstrado a seguir.

De acordo com o depositante, o problema a ser resolvido pela invenção (relatório descritivo página 2, linha 26 a 28) é o **desenvolvimento de um novo inibidor de integrase**. O depositante destaca ainda a necessidade do desenvolvimento de agentes anti-HIV, que atuem sobre o vírus a partir de mecanismo de ação diferente dos inibidores de protease e de transcriptase reversa, a fim de diminuir os efeitos colaterais, as mutações e a resistência cruzada (relatório descritivo, página 1, linha 17 e 25).

Ademais, o depositante afirma que (relatório descritivo página 1, linhas 6 a 10, campo técnico) a invenção refere-se a novos compostos antivirais, derivados “**carbamolpirodona policíclicos**”³⁶, com atividade inibitória contra HIV integrase e uma composição farmacêutica contendo a mesma. Na página 3, linhas 1 a 3, do relatório descritivo, a requerente afirma que “Os presentes inventores estudaram intensamente

36. Aqui cabe uma observação acerca da tradução realizada do WO2006116764 intitulado “Polycyclic carbamoylpyridone derivative having hiv integrase inhibitory activity”. São derivados “carbamolpirodona policíclicos” e não carbamolpirodona, como descrito no PI0610030-9.

para descobrir que um novo derivado de carbomoilpiridona policíclico possui uma potente atividade inibitória da HIV integrase”.

Dez documentos de patentes³⁷ (relatório descritivo página 2), que reivindicam compostos inibidores de integrase, foram apresentados como exemplos.

O **documento 1** (WO03/016275 - “Antiviral agent”) corresponde ao pedido de patente brasileiro **PI0211750-9**, depositado por Shionogi & Co., Ltd. (JP) em 08/08/2002. Neste documento são reivindicados diversos compostos que apresentam em sua estrutura uma parte diacetoácida, que, como já foi elucidado, é a responsável pela quelação dos íons Mg^{+2} presentes no sítio ativo da enzima integrase, inibindo a fase de transferência do DNA viral para o DNA do hospedeiro²⁷ (Figura 14).

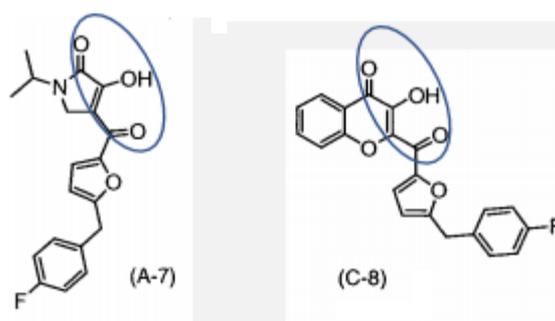


Figura 14: Compostos reivindicados no PI0211750-9

O **documento 2** (WO04024693) depositado por Shionogi & Co [JP] em 25/03/2004, correspondente da EP1541558, descreve diversos derivados quinolina com atividade inibitória da enzima integrase, exemplificado pelo composto I-190 (Figura 15). Segundo a requerente, os documentos 1 e 2 descrevem um novo mecanismo ação.

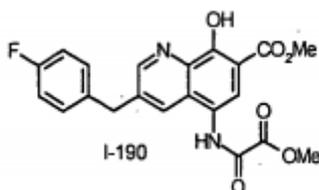


Figura 15: Derivado quinolina inibidor de integrase (WO04024693)

37. O documento de patente 1 deve ser corrigido para WO03/016275; os documentos de patente 3 e 4 correspondem ao mesmo documento WO03/035076.

O requerente afirma (relatório descritivo, página 2, linha 25 a 27) que nos documentos 1 e 2 foram reivindicados novos compostos que apresentam um novo mecanismo de ação de inibição da integrase, mas não deixou evidente se os compostos descritos no **PI0610030-9** atuariam pela mesma via de inibitória.

Já os **documentos 3 e 4**, que são o mesmo WO03/035076, descrevem derivados 4,5-dihidroxipirimidina-6-carboxamida e seus sais farmacologicamente aceitáveis (Figura 16), listados abaixo nas anterioridades como D4.

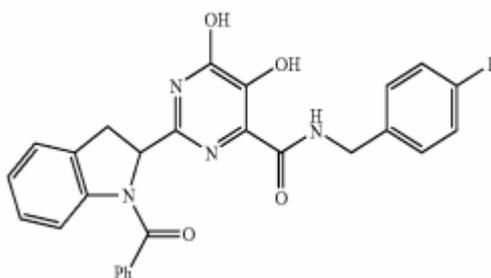


Figura 16: Hidroxipirimidina como inibidor de integrase, reivindicada em WO03/035076

O **documento 5** (WO 2004/004657), listado abaixo nas anterioridades como D5, descreve derivados pirrolidinonas inibidores de integrase, nos quais se observa nitidamente a parte dicetoácida responsável pela quelação dos íons Mg^{+2} (Figura 17).

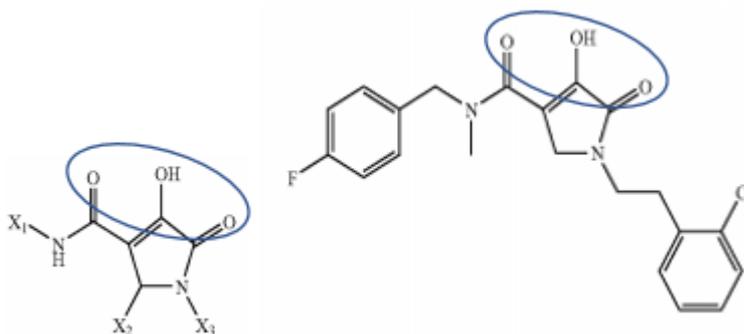


Figura 17: Derivados pirrolidinonas inibidores de integrase

Os **documentos 6 a 9** são pedidos de patente japoneses (JP2003-32772, JP1990-108668, JP1990-108683 e JP1990-96506) e não tratam de compostos antirretrovirais. Por isso, não vão ser tratados aqui.

O **documento 10** (WO2005/016927), listado abaixo como anterioridade D8, tem como correspondente a patente americana US2005054645, publicada em 10/03/2005, intitulada “Nitrogen-containing fused ring compound and use thereof as HIV integrase inhibitor”. Os compostos reivindicados são descritos a partir da fórmula Markush I (I-1, I-2, I-3 e I-4) (Figura 18).

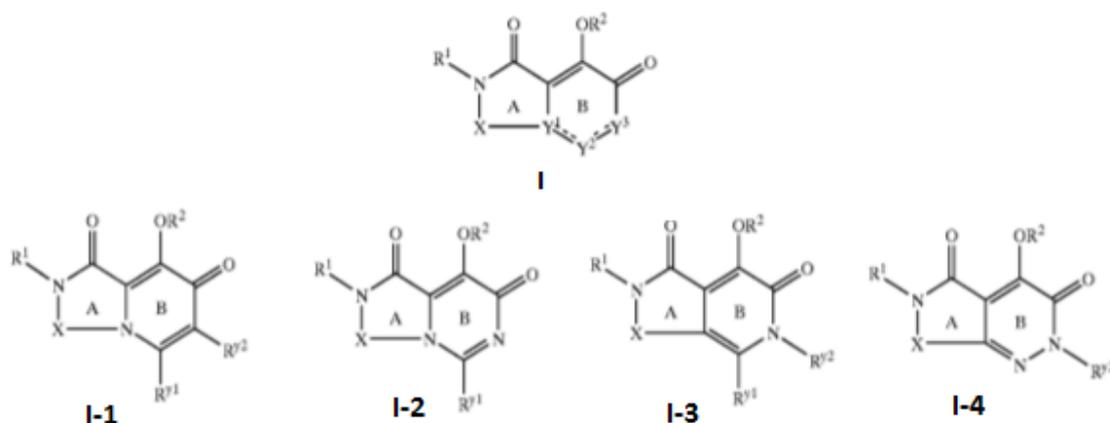


Figura 18: Fórmual Markush I - US2005054645

Entretanto, a requerente afirma (página 2, linhas 10 e 11 do **PI0610030-9**) que o **documento 10** apresenta compostos cíclicos condensados **não contendo N, o que não é verídico**. Interessante observar (a partir da página 49 do relatório descritivo de US2005054645) o esquema sintético para a obtenção do composto do exemplo 5, que apresenta como núcleo base compostos cíclicos condensados nitrogenados contendo a parte dicetoácido (Figura 19).

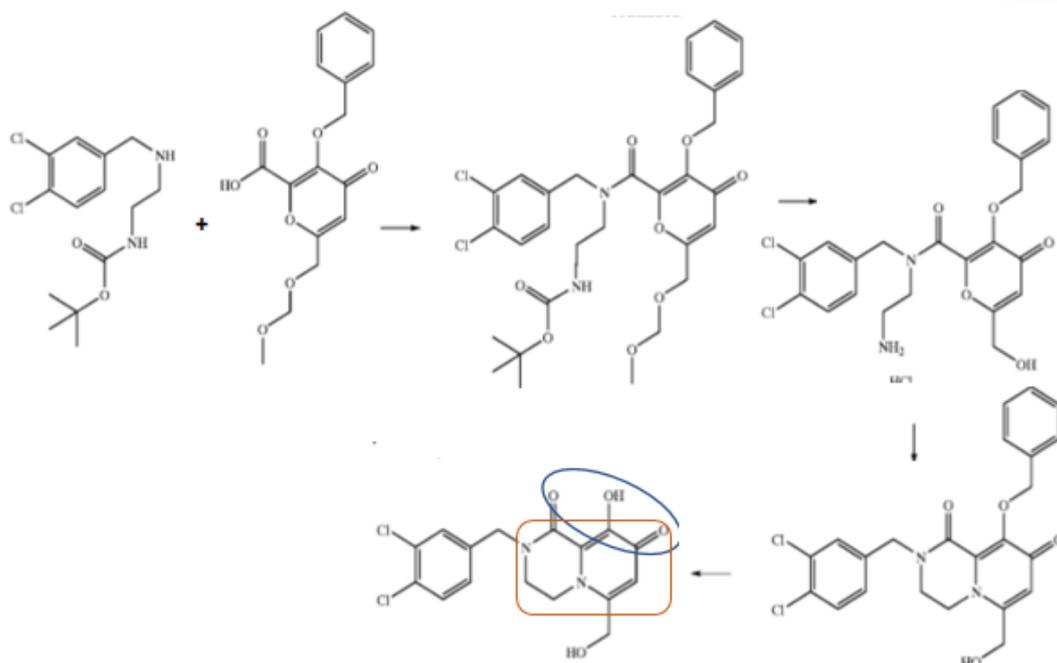


Figura 19: Compostos cíclicos condensados inibidores de integrase.

O depositante esclarece (na página 35, linhas 20 a 27) o **efeito da invenção**, afirmando que: “Os compostos da presente invenção possuem uma atividade inibitória da integrase e/ou uma atividade inibitória do crescimento celular contra vírus, especialmente HIV. Por conseguinte, eles são úteis para a prevenção ou tratamento de várias doenças mediadas pela integrase ou doenças de infecções por vírus (p.ex., Aids). A presente invenção fornece ainda um processo para preparar um diastereômero, uma mistura dele, ou racemato”.

Entretanto, o depositante não destaca o efeito inovador apresentado no **PI0610030-9** que solucione um problema técnico, não descrevendo se os compostos reivindicados apresentam um modo de inibição do HIV diferente dos já apresentados no estado da técnica. Portanto, não há inventividade em relação ao estado da arte.

Os compostos descritos no **PI0610030-9** são apresentados a partir das **fórmulas Markush I, I-I, I-I-I e I-II** (Figura 20). Observa-se que as descrições dos possíveis substituintes das fórmulas foram apresentadas nas páginas 3 a 17 do relatório descritivo.

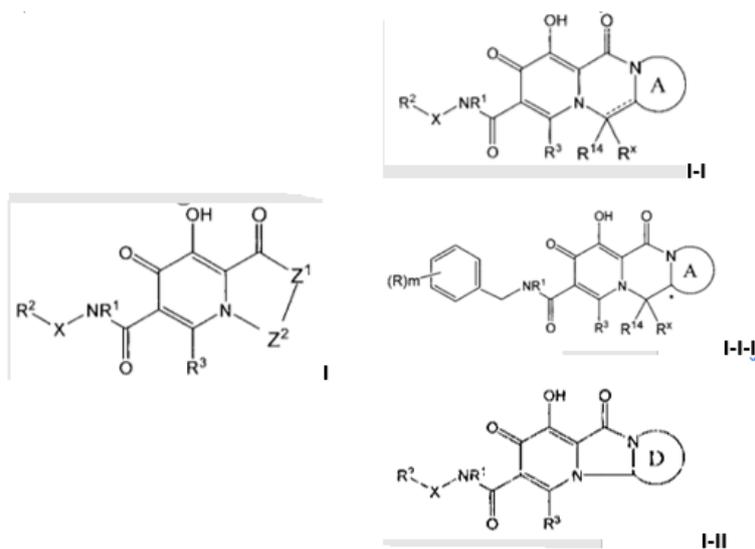


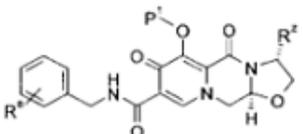
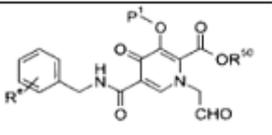
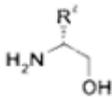
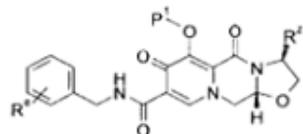
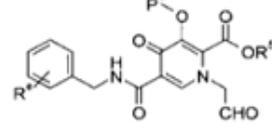
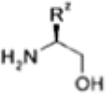
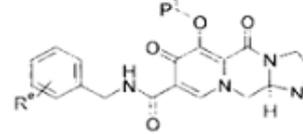
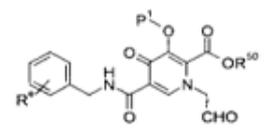
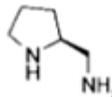
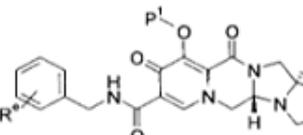
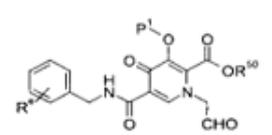
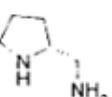
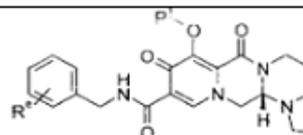
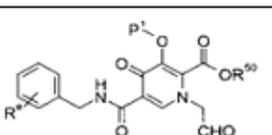
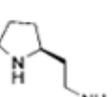
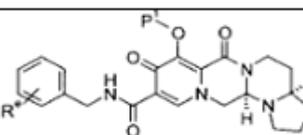
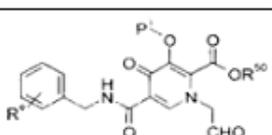
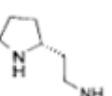
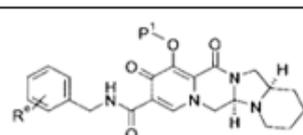
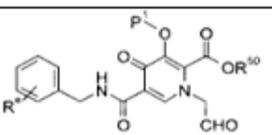
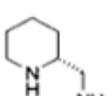
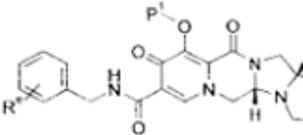
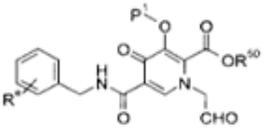
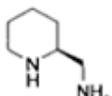
Figura 20: Fórmulas Markush do PI0610030-9.

A partir da análise das fórmulas Markush, fica nítido que os compostos reivindicados possuem uma parte dicetoácida que, conforme observado no estado da técnica, deve ser a responsável pela ação inibitória da enzima integrase, a partir da quelação dos íons Mg^{+2} , como elucidado anteriormente no presente subsídio^{22, 23, 25}. **Este fato não foi explicado no PI0610030-9.**

No relatório descritivo (páginas 17 a 25, itens 31 e 32), foram apresentados os compostos selecionados, entre eles a base do dolutegravir: (4R,9aS)-5-hidróxi-4-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hex-hidro-2H-1-oxa-4a,8a-diaza-antraceno-7-carboxílico-ácido-2,4-difluoro-benzilamida (linha 2, página 25 do relatório descritivo).

Os depositantes apresentam (páginas 25 a 35, itens 36 a 48) os compostos reivindicados: I-20 a I-27. Observa-se que os compostos descritos nos itens 36 a 48 (linha 15, página 35 do relatório descritivo), ou seus sais farmacologicamente aceitos, são utilizados para obtenção de uma composição farmacêutica contendo uma agente anti-HIV (Tabela 2).

Tabela 2: Compostos descritos nos itens (36) a (47) do PI0610030-9

Compostos	Estrutura Molecular *	Intermediário 1	Intermediário 2
I-20a			
I-20b			
I-21a			
I-21b			
I-22a			
I-22b			
I-23a			
I-23b			



Observa-se ainda que pelo menos 10 processos de síntese, compreendendo 51 etapas, são apresentados no **PI0610030-9** e que vários exemplos são listados como: A-1; C-1 a C-21; F1 a F-64; H-1 e H2; I-1 e I-2; L-1; M-1; X-1 a X-4.

Os compostos sintetizados nos exemplos Z-1 a Z-73 (páginas 141 a 231 do relatório descritivo) são identificados com apresentação de rendimento reacional, ponto de fusão, dados de análise de HPLC e ressonância magnética nuclear de prótons. Os compostos ZZ-1 a ZZ-4 (páginas 231 a 235 do relatório descritivo) foram analisados com a utilização de técnicas de espectrometria de massa.

Entretanto, **não foram apresentados dados de propriedades físicas ou químicas** dos compostos I-7 (1 a 9) (página 235 do relatório descritivo). Assim como **falta clareza na caracterização dos compostos C1-C21 e Y1 a Y18, dificultando a reprodução da invenção por um técnico no assunto.**

Destaca-se aqui que **não há inventividade nas técnicas utilizadas** nos processos reacionais para a obtenção dos compostos descritos no **PI0610030-9**. **A síntese de compostos N-heterocíclicos através de radiação de micro-ondas é amplamente descrita no estado da técnica**^{38,39,40}.

Os exemplos Y-1 a Y-18 seguem o processo de síntese do exemplo C-21 (linha 1, página 128 do relatório descritivo) sendo que o exemplo **Y-3 é o dolutegravir** e o **Y-2 seu isômero** (linhas 15 a 27, página 128 do relatório descritivo). Ademais, **não há dados da atividade farmacológica destes compostos no PI0610030-9.**

De acordo com o relatório descritivo (linha 20 a 21, o exemplo C-1, página 92), o composto C-1 foi sintetizado usando-se um composto 33 (Figura 21), obtido a partir do método do exemplo sintetizante de A-1, pelo acoplamento do intermediário 16 com o composto amino-álcool por radiação de micro-ondas (Figura 22). Os inventores relatam que os compostos C-2 a C-21 são obtidos por método similar (linhas 26 e 27, página 92 do relatório descritivo).

38. Duarte, P. D. *et al.* Síntese de Compostos N-Heterociclos Empregando Micro-ondas. Rev. Virtual Quim. v. 2, n. 3, p. 204-213; 2010. Disponível em: <http://rvq.s bq.org.br/imagebank/pdf/v2n3a05.pdf>.

39. Sanseverino, A. M. Micro-ondas em Síntese Orgânica Quim. Nova, v. 25, n. 4, p. 660-667, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v25n4/10542.pdf>.

40. Katritzky, A. R. e Singh, S. K. Microwave-assisted heterocyclic synthesis. Arkivoc, (xiii) 68-86, 2003. Anterioridade D9, abaixo.

Example C-1

[Fórmula química 55]

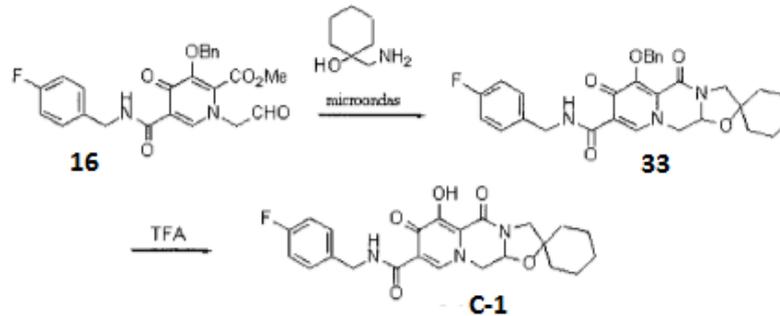


Figura 21: Síntese de C-1.

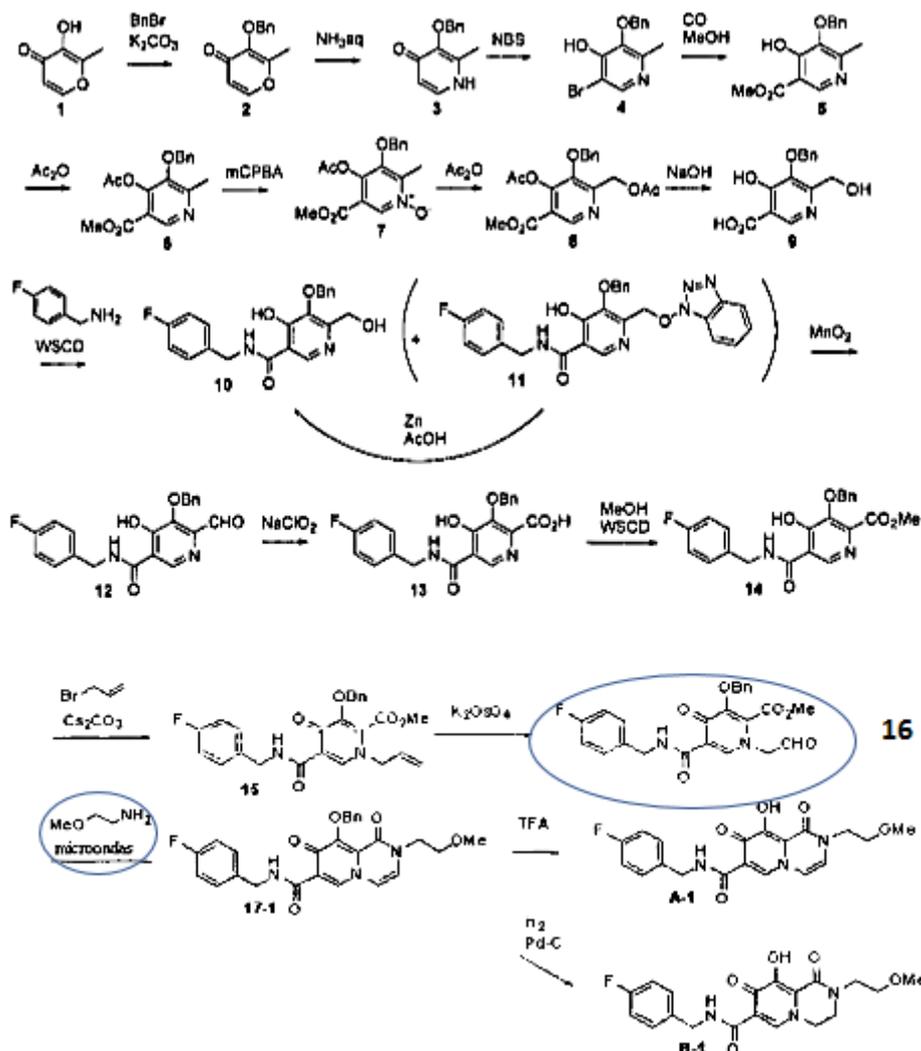


Figura 22: Método de síntese para obtenção de C-1 a C-21 a partir de 16.

Prosseguindo na análise do **PI0610030-9**, observou-se que o requerente define (linhas 13 e 14, página 46 do relatório descritivo) $X-R^2$ (Figura 23), assim como define (R)m como preferivelmente $m=2$ e R igual a dois halogênios sendo um na posição 4 do anel benzênico.

Em todos os compostos da presente invenção, a estrutura de " $X-R^2$ " é preferivelmente mostrada pela fórmula abaixo:

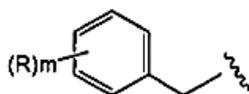


Figura 23: Definição de $X-R^2$ em **PI0610030-9**

Analisando-se as fórmulas estruturais de diversos inibidores de integrase, descritos no estado da técnica, é possível observar a presença desta subunidade estrutural, no L-708,906, primeiro inibidor de integrase da classe dos dicetoácidos descritos²², assim como, no raltegravir⁴¹ e no elvitegravir⁴², onde se observam átomos de flúor ou cloro como substituintes do anel benzênico (Figura 24).

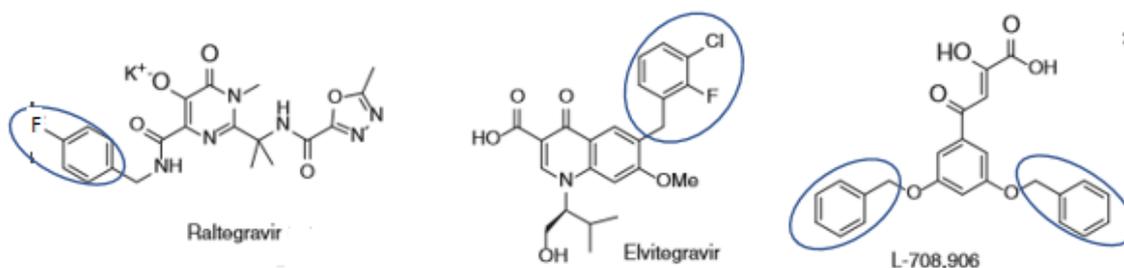


Figura 24: Grupo farmacofórico dos inibidores de integrase

Interessante observar que o pedido de patente **PI0511623-6** (correspondente da WO2005118593 A1, data de depósito 12/05/2005, data da prioridade 28/05/2004), intitulado "Heterociclos bicíclicos como inibidores de HIV integrase", depositado por Bristol-Myers Squibb Company (US), em 12/05/2005, com prioridades unionistas US11/126,891, de 11/05/2005; US 60/603,371, de 20/08/2004 e US 60/575,513, de 28/05/2004. Esse pedido de patente reivindica compostos pirimidona bicíclicos,

41. O raltegravir foi reivindicado no PI0213522-1, depositado em 21/10/2002 e concedido em 13/06/2017. Tem como prioridade unionista 26/10/2001.

42. O elvitegravir foi reivindicado no PI0306214-7, depositado em 20/11/2003, com prioridade unionista 20/11/2002.

representados pela fórmula Markush I na qual **R1** (de acordo com a reivindicação 1, página 2, linhas 15 a 20 do quadro reivindicatório) é o grupo farmacofórico ligado diretamente à parte carboxamida, definido e reivindicado no **PI0610030-9** (Figura 25).

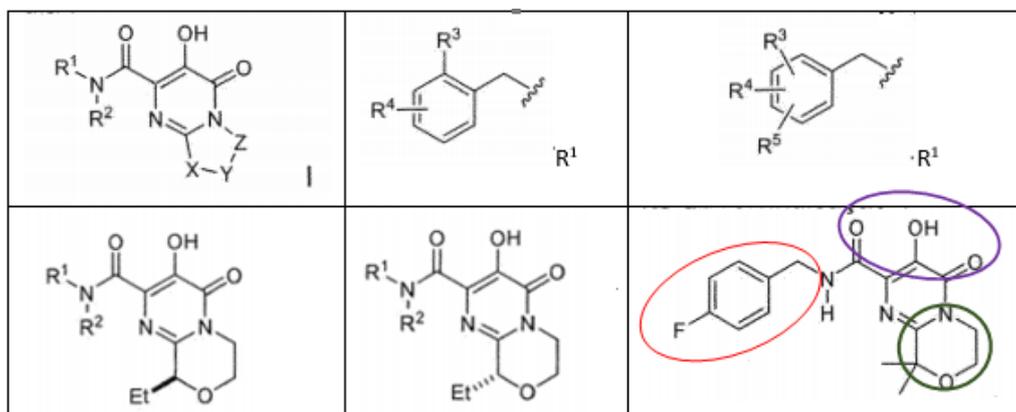


Figura 25: Pirimidona bicíclicos inibidores de integrase

Destaca-se ainda que os compostos reivindicados no **PI0511623-6** são compostos **dicetoácidos** (DKAs) e apresentam o anel **oxazina** presente na estrutura de diversos compostos reivindicados no **PI0610030-9**, objeto deste subsídio. Assim como a fórmula Markush I do pedido de patente **PI0511623-6** **antecipa as estruturas dos compostos reivindicados em PI0610030-9**.

Outros exemplos de inibidores de integrase, descritos no estado da técnica, contendo o grupo farmacofórico em questão, são apresentados na Figura 26.

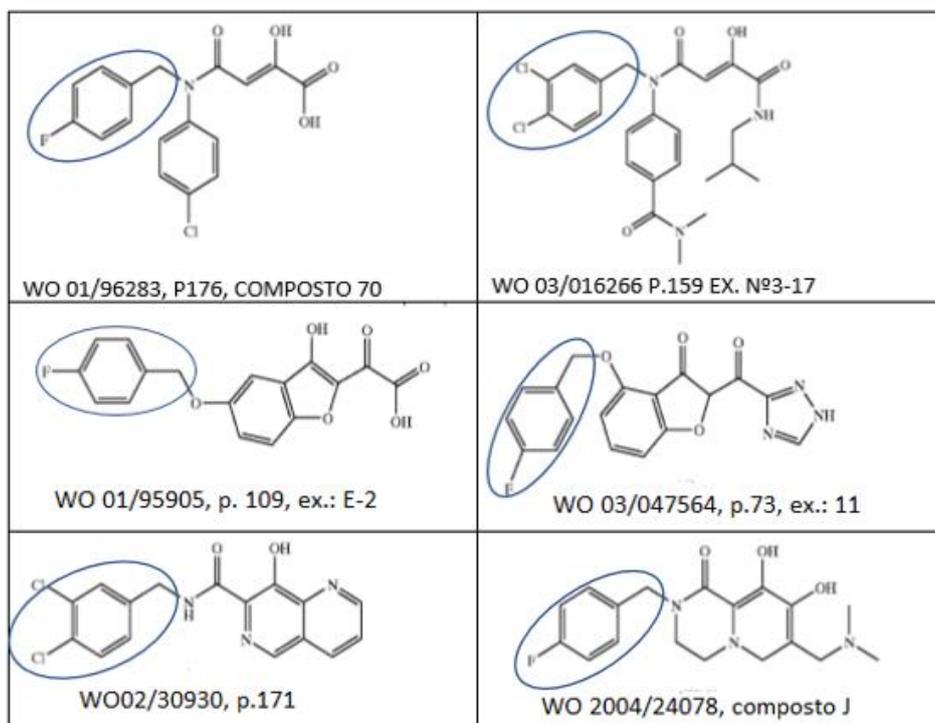
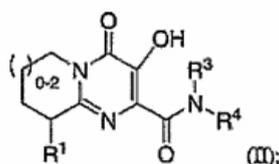


Figura 26: Inibidores de integrase, com destaque ao grupo farmacofórico (anel benzênico substituído).

Outro exemplo que destaca a importância do grupo farmacofórico e seu amplo conhecimento no estado da arte pode ser observado nos compostos reivindicados no pedido de patente **PI0317749-1**, correspondente WO2004058757, data de prioridade 27/12/2002, depositado em 18/12/2003 e arquivado em 02/10/2012 (RPI 2178). Esse pedido de patente reivindica compostos hidroxipirimidinona (fórmula II) como inibidores de integrase. No relatório descritivo do **PI0317749-1** (página 4, linha 17 a 20), foi destacado o grupo farmacofórico (R4) em questão, assim como a parte carboxamida (Figura 27).

A presente invenção também inclui um composto da Fórmula II ou um sal deste farmacologicamente aceitável:



em que R¹ é hidrogênio, NR²R⁵, OR², SR², SOR², SO₂R², SO₂NR²R⁵ ou OC(O)NR²R⁵; R³ é hidrogênio R⁴ é

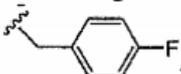


Figura 27: Derivados hidroxipirimidinona como inibidores de integrase

Ademais, Di Santo e colaboradores⁴³ elaboraram um estudo de modelagem molecular como 96 derivados dicetoácidos a fim de melhor compreender o modo de ligação dos compostos estudados com o sítio ativo da enzima integrase. Concluíram que os compostos analisados compartilham de um modo de ligação comum, havendo superposição dos grupos farmacofóricos. **Em todos compostos estudados, planejados a partir do L-731,988^{23,24}, observa-se a presença do grupo farmacofórico descrito como sendo preferencial PI0610030-9** (Figura 28).

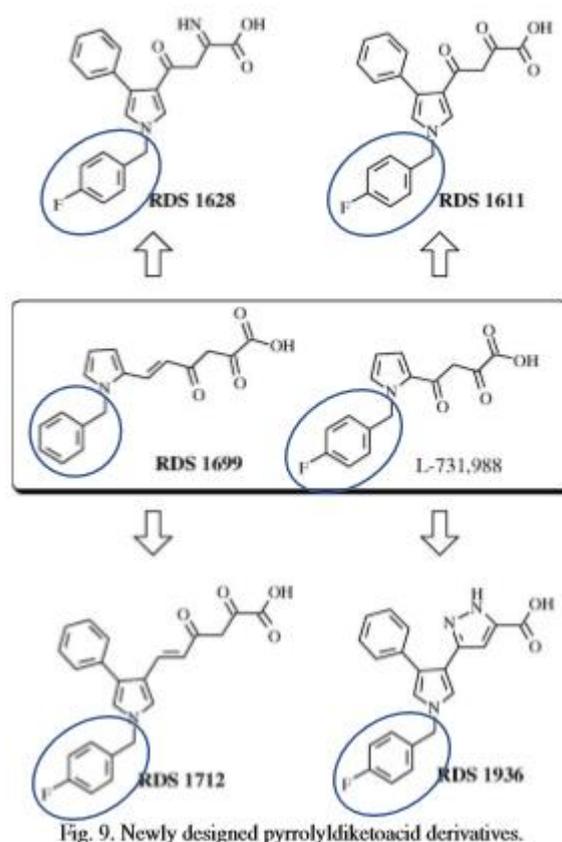
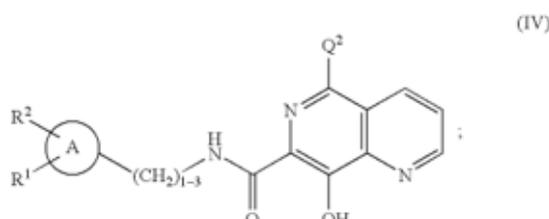


Figura 28: Inibidores de integrase descritos por Di Santo e colaboradores.

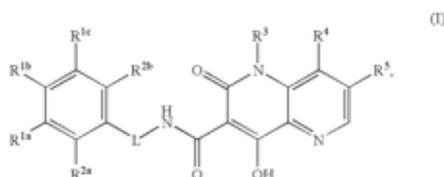
Cabe citar outros documentos de patente que relatam compostos inibidores de integrase ou agentes antivirais que apresentam em sua estrutura molecular o fragmento carboxamida (Figura 29).

43. R. Di Santo *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of heteroaryl diketohexenoic and diketobutanoic acids as HIV-1 integrase inhibitors endowed with antiretroviral activity. II *Farmaco*, 60, p. 409-417, 2005.

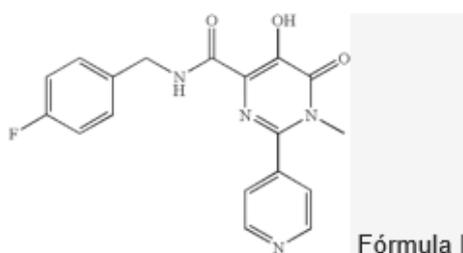
US6919351 (correspondente WO2002030426) – “Aza- and polyaza-naphthalenyl carboxamide derivatives including certain quinoline carboxamide and naphthyridine carboxamide derivatives are described as inhibitors of HIV integrase and inhibitors of HIV replication” – depositado em 9/10/2001 - data de prioridade 12/10/2000;



WO2003062204 - Hydroxynaphthyridinone carboxamides useful as HIV integrase inhibitors - depositada em 13/01/ 003 data de prioridade 17/01/2002



WO2004096128 - HIV integrase inhibitors - depositada em 16/04/2004 data de prioridade 24/04/2003 – A invenção relata uma serie de compostos pirimidinas de Fórmula I, inibidores da enzima integrase, composição farmacêutica



WO1999032450 “4-hydroxyquinoline-3-carboxamides and hydrazides as antiviral agentes.” - depositada em 1/12/1998; data de prioridade 22 /12/1997

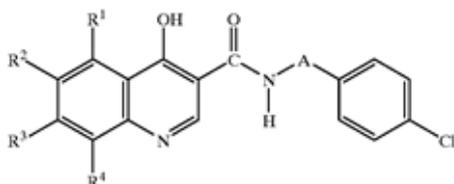


Figura 29: Fragmento carboxamida – inibidores de integrase.

Analisando o documento de patente US 2005/0054645 (WO2005/016927), publicado em 10/03/2005, mencionado anteriormente (documento 10 supra ou D8 abaixo), é possível afirmar que o mesmo antecipa os compostos e o processo sintético apresentado no **PI0610030-9**.

De acordo com a aplicabilidade industrial (relatório descritivo página 155 [1538]) apresentada na US2005/0054645, são relatados novos compostos cíclicos contendo nitrogênio e seus sais farmacologicamente aceitáveis, que são úteis como agentes anti-HIV em particularmente com ação inibitória da enzima integrase. A partir da fórmula Markush I e I-1, obtém-se compostos, como o exemplo 428, que apresentam o núcleo básico, a parte dicetoácida e o grupo amida (Figura 30).

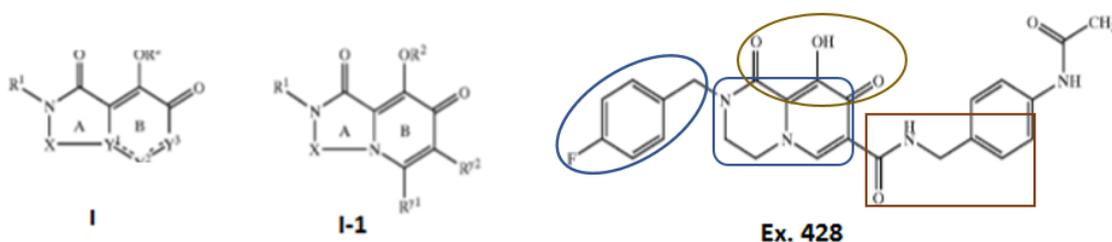


Figura 30: Compostos descritos US2005/0054645

Os compostos 377 e 378 (página 126 do relatório descritivo de US 2005/0054645) possuem o grupo farmacofórico preferencial descrito em PI0610030-9, a parte dicetoácida responsável pela quelação dos íons Mg²⁺ no sítio enzimático, semelhante ao dolutegravir (Figura 31).

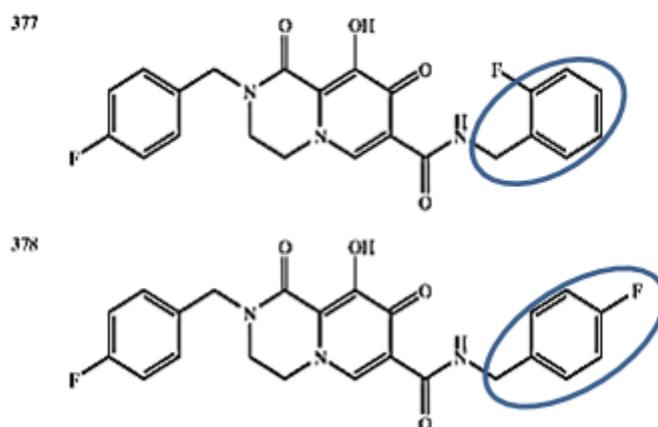


Figura 31: Compostos cíclicos contendo nitrogênio fundido inibidores de integrase.

Deste modo, **é obvio para um técnico no assunto, que não há progresso técnico-científico que garanta a inventividade do PI0610030-9.**

Deste modo, o **estado da técnica** que versa sobre inibidores de integrase contendo uma parte dicetoácido, responsável pela quelação e inibição do cofator enzimático, demonstrado no presente subsídio, é extremamente útil e antecipa o desenvolvimento dos compostos reivindicados no pedido de patente **PI0610030-9**, e, portanto, a mesma **não atende o requisito de atividade inventiva**.

Ademais, os inventores apresentam (linha 11, item 33, página 25 do relatório descritivo) que o sal farmacêuticamente aceitável dos compostos descritos nos itens (31) e (32) é um sal de sódio.

Entretanto, **sabe-se que a formação de um sal de sódio, em si, não apresenta efeito técnico inovador para um especialista no assunto, o que torna as reivindicações relacionadas a esta matéria desprovida de atividade inventiva**. Para confirmar tal afirmação, foram encontrados aproximadamente 100 princípios ativos na forma de sal de sódio em busca realizada na base de dados de medicamentos registrados na Anvisa, dentre eles os seguintes compostos, que tiveram seus pedidos de patente depositados entre 1980 e 2002 (Tabela 3).

Tabela 3: Sais de sódio de compostos

PRINCÍPIO ATIVO	PATENTE
ACICLOVIR SÓDICO	US4294831 - Purine derivatives - 13/10/1981
DICLOFENACO SÓDICO	EP0004040 - Pharmaceutical compositions having analgesic properties comprising a compound selected from d-and dl-phenylalanine, d-and dl-leucine and hydrocinnamic acid in the unit dose of at least 200MG - 05/10/1983
OMEPRAZOL SÓDICO	US6428810 - Pharmaceutical formulation comprising omeprazole - 06/08/2002
FOSINOPRIL SÓDICO	US5006344 - Fosinopril tablet formulations - 09/04/1991

Desta forma, **o estado da técnica descreve de forma ampla técnicas de obtenção de sais de sódio de compostos farmacologicamente ativos o que deixa evidente a fragilidade da invenção**.

Observa-se também a **falta de clareza na apresentação dos resultados** da avaliação da atividade biológica (páginas 235 a 240 do relatório descritivo), nos quais o depositante **não apresenta os resultados da atividade de todos os compostos**



reivindicados, inclusive do composto Y-3, dolutegravir, ou de seu sal farmacologicamente aceito, e os **resultados apresentados são confusos e inconclusivos**.

Deste modo, a apresentação dos resultados biológicos é muito superficial e **não destaca a solução de um problema técnico**.

IV.b Resumo das reivindicações apresentadas

O pedido de patente **PI0610030-9** apresenta em seu quadro reivindicatório **56 reivindicações que podem ser divididas por tipo de proteção**, como demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4: Classificação das reivindicações apresentadas segundo o tipo de proteção

TIPO DE PROTEÇÃO	REIVINDICAÇÃO	DETALHAMENTO
Composto	1-6	Composto de fórmula I; I-I; I-II - Markush
Composto	7-11	Composto de fórmula I-I - Markush
Composto	12-16 e 29	Composto de fórmula I-I-I - Markush
Composto	17-28	Caracterização do anel A de I-I e I-I-I
Composto	30	Composto de fórmula I-II - Markush
Composto	31 e 32, 52 e 53	Compostos selecionados
Composto	33	Reivindica um sal de sódio farmacologicamente aceitável dos compostos apresentados nas reivindicações 31 e 32
Composição	34-35 e 54	Composição compreendendo qualquer um dos compostos definidos das reivindicações 1 a 33
Processo	36-48	Processo para obtenção de I-20 a I-27
Método	49, 55 e 56	Método de tratamento de infecção por HIV
Uso de Composto	50 e 51	Uso de composto definido nas reivindicações 1 a 33 para terapia médica

Como a seguir será exposto, nenhuma das reivindicações devem ser concedidas pelo INPI, por estarem em desacordo com a legislação pertinente no que diz respeito aos artigos 8º, 11, 13, 24 e 25 da LPI.

IV.c Anterioridades que comprovam a ausência dos requisitos de patenteabilidade

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



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



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, 99:6661-6, **2002**.

D3 - Wai JS, Egbertson MS, Payne LS, 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. Dihydroxypyrimidine carboxamide inhibitors of hiv integrase. Data de depósito: 21 de outubro de 2002. Data de prioridade: 26 de outubro de **2001**.

D5 - WO2004/004657. HIV integrase inhibitors. Data de depósito: 9 de julho de 2003. Data de prioridade: 9 de julho de **2002**.

D6 - PI0213522 (WO2003/035077). Data de depósito: 21 de outubro de 2002. Data de prioridade: 26 de outubro de **2001**.

D7 - US20030055071 (WO2002/30931) (BR0114610). Aza- and polyaza-naphthalenyl carboxamides useful as HIV integrase inhibitors. Data de depósito: 10 de outubro de 2001. Data de prioridade: 12 de outubro de **2000**.

D8 - PI0511623-6 (WO2005118593 A1). Data de depósito: 12 de maio 2005. Data da prioridade: 28 de maio de **2004**.

D9 - PI0317749 (WO2004058757 e WO2004/058756). Data de depósito: 18 de dezembro de 2003. Data de prioridade: 27 de dezembro de **2002**.

D10 - US6919351 (WO2002030426). Aza- and polyaza-naphthalenyl carboxamide derivatives including certain quinoline carboxamide and naphthyridine carboxamide derivatives are described as inhibitors of HIV integrase and inhibitors of HIV replication. Data de depósito: 9 de outubro de 2001. Data de prioridade: 12 de outubro de **2000**.

D11 - WO2003062204. Hydroxynaphthyridinone carboxamides useful as HIV integrase inhibitors. Data de depósito: 13 de janeiro de 2003. Data de prioridade: 17 de janeiro de **2002**.

D12 - WO2004096128. HIV integrase inhibitors. A invenção relata uma serie de compostos pirimidinas de Fórmula I, inibidores da enzima integrase, composição



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



farmacêutica. Data de depósito: 16 de abril de 2004. Data de prioridade: 24 de abril de **2003**.

D13 - WO1999032450. 4-hydroxyquinoline-3-carboxamides and hydrazides as antiviral agents. Data de depósito: 1 de dezembro de 1998. Data de prioridade: 22 de dezembro de **1997**.

D14 - US20050054645 A1 (WO2005/016927). Nitrogen-containing fused ring compound and use thereof as HIV integrase inhibitor. Este documento apresenta compostos N-heterocíclicos inibidores de integrase que antecipam os compostos apresentados no PI0610030-9. Data de depósito: 5 de outubro de **2004**. Data de prioridade: 13 de agosto de **2003**.

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

D16 - US6428810 (WO2000/27366) (BR9915087). Pharmaceutical formulation comprising omeprazole. Data de depósito: 3 novembro de 1999. Data de prioridade: 5 de novembro de **1998**.

D17 - US5006344. Fosinopril tablet formulations. Data de depósito: 26 de junho de 1990. Data de prioridade: 10 de julho de **1989**.

IV.d Análise das reivindicações e argumentos legais para o seu indeferimento

Reivindicações 1 a 6 - Compostos Markush I, I-I e I-II

Nas reivindicações de número 1 a 6 são apresentadas reivindicações relacionadas à fórmula Markush I, I-I e I-II (Figura 32).

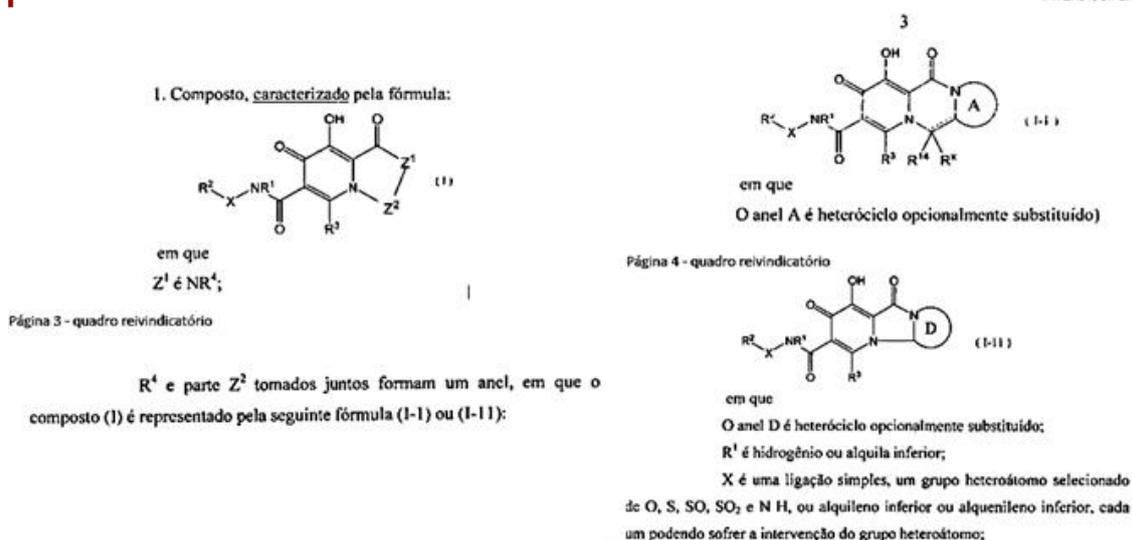


Figura 32: Reivindicação 1 - Fórmulas Markush I, I-I e I-II

A fórmula Markush pode abranger milhares ou até milhões de compostos químicos. Uma patente do tipo Markush, se concedida, poderá proteger elementos totalmente desconhecidos inclusive pelo depositante. Assim, é necessária especial atenção para a proteção de reivindicações formuladas sob a fórmula Markush, sendo que cada composto deverá estar suficientemente descrito e cumprir os requisitos de patenteabilidade. Compostos representados por uma fórmula Markush só devem ser admitidos se a unidade de invenção for demonstrada, se cumprirem os requisitos de patenteabilidade (novidade, atividade inventiva e aplicação industrial) e se o pedido descrever suficientemente como obter cada um dos compostos reivindicados.

Segundo as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, em relação à avaliação da **atividade inventiva**, deve ser verificada se ela decorre de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica.

Os compostos definidos na nova fórmula Markush apresentarão atividade inventiva se, baseado nos conhecimentos contidos no estado da técnica, um técnico no assunto não seria motivado a realizar as modificações estruturais propostas. Nos casos em que o estado da técnica apresentar matéria muito semelhante à pleiteada, os compostos pleiteados apresentarão atividade inventiva se houver um efeito técnico inesperado advindo da modificação estrutural dos mesmos.

De acordo com o observado no estado da técnica, já apresentado no presente subsídio, a invenção **não apresenta atividade inventiva** devido aos seguintes argumentos:

1) Compostos dicetoácidos são descritos no estado da técnica como sendo potenciais inibidores específicos da enzima integrase, inibindo a fase de transferência do DNA viral para o DNA do hospedeiro. São denominados inibidores da transferência da cadeia pela integrase (INSTI), a partir da quelação dos íons magnésio, conforme apresentado em **D1**, **D2** e **D3**, citados anteriormente.

2) O grupo farmacofórico carboxamida ($O=C-NH-X-R^2$) é observado em diversos compostos inibidores de integrase, inclusive no raltegravir, conforme relatado nas anterioridades **D4**, **D5**, **D6**, **D7**, **D8**, **D9**, **D10**, **D11**, **D12** e **D13**

3) A fórmula Markush I apresentadas no **PI0610030-9** foi antecipada na anterioridade **D14** (fórmulas Markush I e I-1), conforme pode ser observado na Figura 33.

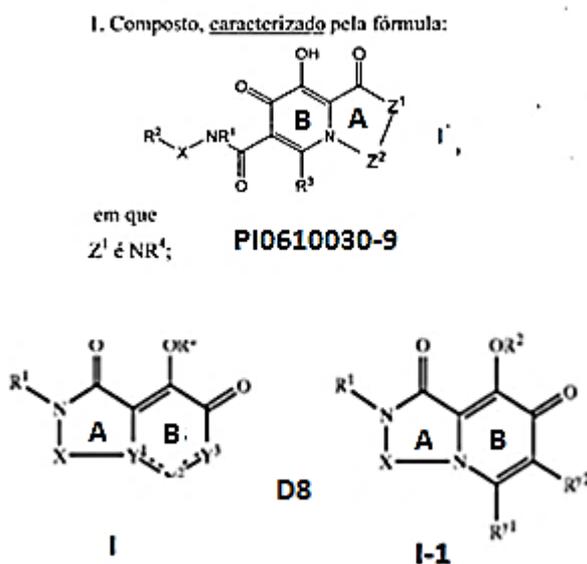


Figura 33: Formulas Markush antecipadas. As letras A e B foram utilizadas, na formula Markush I de **PI0610030-9**, com a finalidade de facilitar visualização das semelhanças estruturais.

Observa-se ainda que o grupamento amida apresentado na fórmula Markush I de **PI0610030-9** está presente, na mesma posição, em vários exemplos em **D14** (Figura 34).

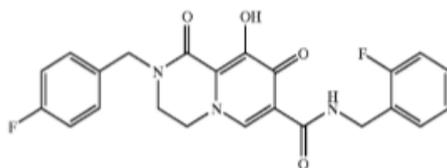
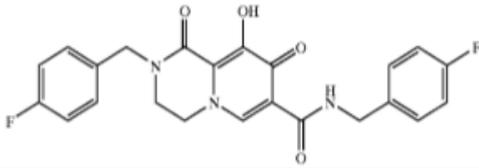
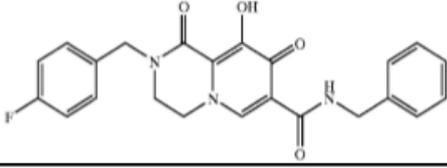
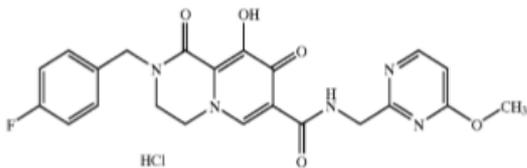
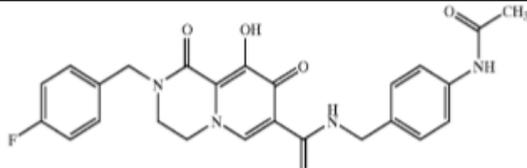
Composto descrito em D8	Exemplo/ página
	377/ 126
	378/ 126
	380/ 126
	426/ 134
	428/ 135

Figura 34: Exemplos de **D14** contendo grupamento amida ligada diretamente ao anel B.

4) Os compostos descritos a partir das fórmulas Markush I-I e I-II também foram antecipados em **D14**. O processo de síntese é muito semelhante, modificando-se o “reagente amina”, utilizado na ciclização do anel, a partir do intermediário 16 (página 92 do relatório descritivo de **PI0610030-9**).

5) Vários processos de síntese são apresentados no pedido de patente em análise. Entretanto, todos os reagentes e as **metodologias utilizadas são descritas no estado da técnica**, inclusive a ciclização de N-heterocíclicos e a utilização radiação de micro-ondas (D15),²⁸ **Não há**, portanto, **novidade ou inventividade** em relação aos processos sintéticos.

6) Além disso, em **D14** observa-se que os compostos dicetoácidos reivindicados são obtidos com rendimentos e grau de pureza satisfatórios (página 45 a 86 do relatório



descritivo de D14). **Não há um efeito técnico inesperado** em relação as modificações nos processos de síntese apresentados no **PI0610030-9**, em comparação com D14, que venha garantir um progresso tecnológico e inventivo.

7) Ademais, não se pode afirmar que ocorreu um efeito técnico inesperado já que é nítido que o planejamento dos compostos reivindicados, representados pela fórmula Markush I, foi realizado a partir de **ensinamentos obtidos no estado da técnica** que versa sobre compostos dicetoácidos inibidores da enzima integrase.

8) Para corroborar com a afirmação anterior, a análise **PI0610030-9** demonstrou que **não foi apresentado**, no relatório descritivo, um **planejamento dos compostos** apresentados pela estrutura da fórmula Markush I, I-I e I-II e o esclarecimento para a avaliação dos mesmos frente a enzima integrase.

9) Além disso, **há uma insuficiência descritiva** marcante no que diz respeito aos resultados da **atividade biológica** dos compostos descritos no **PI0610030-9**. Uma comparação com os resultados apresentados em **D14** torna a afirmação anterior evidente.

10) Assim como, a reivindicação referente a composição farmacêutica não se fundamenta no relatório descritivo, já que este **não apresenta exemplos de composições** contento tais compostos e sim, um único exemplo **sem suficiência descritiva, referente a uma cápsula de gelatina dura**.

11) Deste modo, a partir de todo o exposto **não há inventividade** nas reivindicações 1 a 6, já que a partir dos ensinamentos apresentados nas anterioridades **D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, D12, D13 e D14** um técnico no assunto seria capaz de planejar as moléculas reivindicadas no pedido de patente **PI0610030-9** e não há nenhum efeito técnico inesperado.

Desta forma, a partir de todo o exposto, **as reivindicações 1 a 6 não podem ser concedidas por não atenderem os artigos 8º, 13 e 24 da LPI.**

Reivindicações 7 a 11 - Compostos Markush I-I

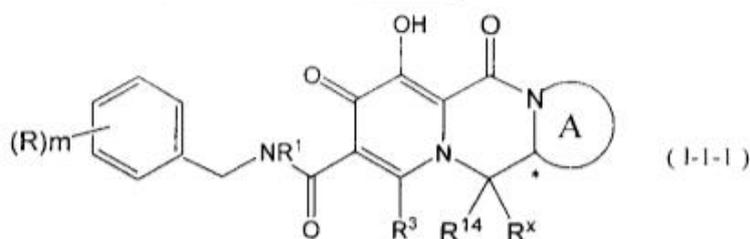
O mesmo raciocínio aplicado na avaliação das reivindicações 1 a 6 deve ser utilizado nas reivindicações 7 e 11, que reivindicam compostos baseados nas fórmulas

Markush I-I. A fórmula I-I é restrição da fórmula I. Portanto, **as reivindicações 7 a 11 estão contidas nas anteriores e, do mesmo modo, não merecem ser concedidas.**

Reivindicações 12 a 16 e 29 - Compostos Markush I-I-I

A reivindicação 12 é descrita da seguinte forma:

12. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula:



(em que

o anel A é um heterocíclo de 5 a 7 membros, opcionalmente substituído e opcionalmente condensado, contendo 1 a 2 hetero átomo(s);

As reivindicações 12 a 16 e 29 versam sobre compostos obtidos tendo como base a fórmula Markush I, reivindicação 1. Portanto, não devem ser concedidas pelos mesmos argumentos expostos acima.

Ademais, conforme já apresentado no presente subsídio, o grupo farmacofórico benzil substituído (R(m)), destacando o átomo de flúor como substituinte preferencial, é encontrado, no **estado da técnica**, em diversos compostos inibidores da enzima integrase, inclusive nos compostos reivindicados em **D14**, no raltegravir e no elvitegravir (ver figuras 25, 26 e 27 do presente subsídio). Portanto, é **óbvio para um técnico no assunto** o uso deste grupo farmacofórico no planejamento de possíveis inibidores da enzima integrase, mostrando a **falta de inventividade** da invenção descrita no **PI0610030-9**.

Reivindicações 17 a 28 - Compostos, caracterização do anel A

Da mesma forma que as reivindicações anteriores, **as reivindicações 17 a 28 versam sobre compostos obtidos tendo como base a fórmula Markush I,**



reivindicação 1. Portanto, não devem ser concedidas pelos argumentos já expostos anteriormente.

Reivindicação 30 - Compostos Markush I-II

A partir dos argumentos já apresentados, **a reivindicação 30 também deve ser indeferida por ter como base a fórmula Markush I, antecipada em D14 e, portanto, não ter atividade inventiva.**

Reivindicações 31, 32, 52 e 53 - Compostos selecionados

As reivindicações 31, 32, 52 e 53 versam sobre compostos obtidos tendo como base a fórmula Markush I, reivindicação 1. Portanto, a partir do exposto, não devem ser concedidas.

Ademais, o relatório descritivo **não apresenta suficiência descritiva** para que tais compostos possam ser reproduzidos por um técnico de assunto, assim como, o resultado de **atividade biológica**, referente aos mesmos, **é inexistente**, inclusive ao que refere ao dolutegravir (composto Y-3, penúltimo composto da reivindicação 32) e ao seu isômero (Y-2).

Reivindicação 33 - Sal de sódio

A reivindicação 33 reivindica sais de sódio dos compostos definidos nas reivindicações 31 e 32

Não inventividade na formação de sais de compostos biologicamente ativos com a finalidade de aumentar a solubilidade e biodisponibilidade destes, por estar amplamente descrita no estado da técnica tendo, como exemplo, as anterioridades **D16** e **D17**.

Cabe destacar, que não foi esclarecido o porquê da seleção dos sais de sódio em detrimento dos outros sais farmacologicamente possíveis. Portanto, **falta suficiência descritiva**.



Aqui se destaca, como exemplo, que um dos argumentos apresentados no parecer técnico, que negou a concessão do pedido de patente **PI9811045-4** referente ao princípio ativo tenofovir, diz respeito às reivindicações 10 a 14 que relatam o sal do bis(POC)PMPA com ácido fumárico. **O parecer técnico afirmou a falta de inventividade alegando ser óbvia para um técnico no assunto a formação do sal com ácido fórmico**⁴⁴.

Deste modo, **falta inventividade e suficiência descritiva** na reivindicação 33 e, conseqüentemente, esta não deve ser concedida por não atender os requisitos impostos nos artigos 8º, 11, 13 e 25.

Reivindicações 34, 35 e 54 - Composição

A reivindicação 34 é apresentada como:

34. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Entretanto, a reivindicação apresentada não se fundamenta no relatório descritivo, já que este **não apresenta exemplos de composições** contento tais compostos e sim, um exemplo abrangente **sem suficiência descritiva**.

Além disso, na página 240 do relatório descritivo, no exemplo de formulação, o termo “ingrediente ativo” é definido de **forma genérica** como sendo um composto, ou um tautômero dele, um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um solvato dele.

Ademais, reivindicações de composições não são patenteáveis, já que tratam essencialmente de uma mistura de componentes químicos ou biológicos já conhecidos. Assim, não cumprem os requisitos de novidade e atividade inventiva.

No entanto, mesmo que se possa considerar que reivindicações de composição possam eventualmente cumprir os requisitos de patenteabilidade, as Diretrizes de Exame de Pedido de Patente do INPI, bloco II, Patenteabilidade, capítulo VII, determina que se deve verificar, segundo o apresentado no relatório descritivo, quais características

44. Barroso, W. Aids e saúde pública: contribuições à reflexão sobre uma nova economia política do medicamento no Brasil. Org. Corrêa, M; Cassier, M. Rio de Janeiro: EdUERJ, 2010, 203p.



deverão estar presentes nas reivindicações de composição em questão, de maneira a **definir e delimitar com precisão os direitos concedidos àquilo que de fato foi desenvolvido**.

Deste modo, **falta clareza e precisão** na reivindicação 34. Portanto, esta não atende aos requisitos de patenteabilidade descritos no artigo 25 da LPI.

Já a reivindicação 35 reivindica que:

35. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de ser um agente anti-HIV.

Entretanto, não consta no relatório descritivo a avaliação da atividade biológica frente ao vírus HIV de todos os compostos descritos no pedido de patente em análise. Portanto, a reivindicação 35 **não atende ao requisito de patenteabilidade** descrito no artigo 25 da LPI.

A reivindicação 54 reivindica que:

54. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato dita composição compreender pelo menos um agente terapêutico adicional, selecionado de inibidores de transcriptase inversa e inibidores de protease.

Fica evidente a **falta de inventividade** da reivindicação 54, já que a combinação, tanto em dose única quanto na administração de doses isoladas, de compostos antirretrovirais que atuem em diferentes alvos do ciclo viral do HIV, a fim de garantir a redução da carga viral, é amplamente utilizada como metodologia de tratamento de pessoas vivendo com HIV e aids sendo preconizado em diferentes diretrizes de tratamento.

Para corroborar com as afirmações acima, Correa⁴⁵ recomenda, em publicação chancelada pela OMS, que as composições devem ser consideradas sem atividade inventiva.

Novas formulações e composições, assim como os processos para sua preparação, devem geralmente ser consideradas como óbvias em vista do estado

45. Correa, C. M. Guidelines for the examination of pharmaceutical patents: developing a public health perspective. Genebra: ICTSD, WHO, 2007. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js21419en/>.



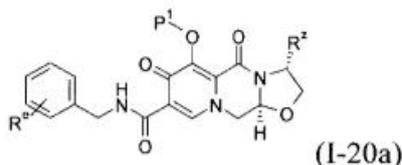
da técnica, particularmente quando um único princípio ativo é reivindicado em associação com expedientes ou carreadores já conhecidos ou não especificados (tradução própria).

Deste modo, as reivindicações 34, 35 e 54, não merecem ser recepcionadas por **não atenderem os requisitos de atividade inventiva** (artigos 8 e 13) e **suficiência descritiva** devido à falta de clareza nos relatórios descritivo e nas reivindicações (artigos 24 e 25).

Reivindicações 36 a 48 - Processo

A reivindicação 36 reivindica um processo de síntese dos compostos (I-20a), entre eles o cabotegravir:

36. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I-20a)



em que R^e é um ou dois halogêneos; R^z é C_1 - C_8 alquila, C_6 - $_{14}$ aril C_1 - C_8 alquila, C_6 - $_{14}$ arila ou alcóxi; e P^1 ser C_6 - $_{14}$ aril C_1 - C_8 alquila;

As reivindicações 36 a 48 versam sobre o **processo de síntese** dos compostos C20 a C27 a partir da condensação do intermediário 16 (intermediário 1) como diferentes derivados aminas (intermediário 2), conforme apresentado na Tabela 2 do presente subsídio.

Entretanto, falta clareza e precisão nas reivindicações 36 a 48, pois a mesma são genéricas, não esclarecendo qual o processo de síntese utilizado para a condensação dos intermediários.

De acordo com o relatório descritivo, diferentes condições reacionais podem ser utilizadas no processo de condensação dos intermediários sendo o processo preferencial realizado através da radiação de micro-ondas com o uso de catalisador ácido, ex.: ácido acético (linhas 9 a 19, página 69 do relatório descritivo). Cabe aqui ressaltar que a realização de obtenção de anéis seis membros policíclicos, como

dihidropiridopirimidinonas (Figura 35) por radiação de micro-ondas é **amplamente discutida no estado da técnica**, conforme pode ser observado em **D15**.

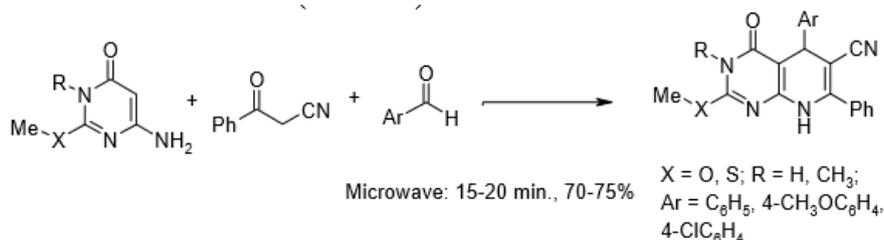


Figura 35: Uso de micro-ondas em síntese de heterocíclicos – **D15**

Entretanto, a **forma de apresentação no relatório descritivo é confusa**, observando-se diversas condições de condensação, sendo a preferencial por radiação de micro-ondas, **dificultando para um técnico no assunto reproduzir os exemplos** mesmo gerando um esforço indevido de experimentações.

Desta forma, as reivindicações 36 a 48 **não são passíveis de deferimento por não atender aos artigos 24 e 25 da LPI**.

Reivindicações 49, 55 e 56 - Método

As reivindicações 49, 55 e 56 são relatadas como:

49. Método de tratamento de uma infecção por HIV em um humano, caracterizado pelo fato de compreender administrar a dito humano uma quantidade eficaz antiviral de um composto acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33.

55. Método de tratamento de uma infecção por HIV em um humano, caracterizado pelo fato de compreender administrar a dito humano uma composição compreendendo um composto acordo como qualquer uma das reivindicações 1 a 33 e outro agente terapêutico.

56. Método de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de dito agente terapêutico ser selecionado de inibidores de transcriptase inversa e inibidores de protease.

Ressalta-se que estas reivindicações se referem a proteção de **método terapêutico** e, como tal, **não são patenteáveis de acordo com o artigo 10, VII, da LPI**. Além do mais, método terapêutico não atende ao artigo 15 da LPI, já que não é suscetível de aplicação industrial.



Ademais, as reivindicações apresentadas **carecem de atividade inventiva** já que a terapia combinada de agentes antirretrovirais é amplamente descrita no estado da técnica.

Portanto, as reivindicações 49, 55 a 56, **não podem ser concedidas por não atenderem aos artigos 8º, 10(VII), 13 e 15 da LPI.**

Reivindicações 50 e 51 - Uso de composto

A reivindicação 50 reivindica:

50. Composto acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizado pelo fato de ser para uso em terapia médica.

Tal reivindicação não pode ser concedida por **falta de clareza e precisão**, por ferir o preconizado no artigo 25 da LPI.

Já a reivindicação 51 afirma que:

51. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de uma infecção HIV.

A reivindicação 51 refere-se ao processo de **uso de um composto** para a produção de medicamento, isto é, a **reivindicação é abrangente** não definido claramente o objetivo pretendido.

De acordo com as Diretrizes de Exame do INPI, “4.16. Reivindicações de produto caracterizado pelo uso, em que o produto já é conhecido do estado da técnica, não são aceitas por falta de novidade. No caso em que o produto não seja conhecido do estado da técnica, tal formulação de uso não é aceita por falta de clareza, de acordo com o artigo 25 da LPI, uma vez que o produto deve ser definido em termos de suas características técnicas”.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



Além disso, cabe ressaltar que a legislação brasileira não prevê a concessão de patentes de uso, mas tão somente de produtos e processos (artigo 42, Lei 9.279/96). Desta forma, a proteção patentária protege o produto objeto da patente ou o processo ou produto obtido diretamente por um processo patenteado, independente do uso a que este produto se destina. Assim, reivindicações relacionadas ao uso da invenção não podem ser aceitas.

Desta forma, as reivindicações 50 a 51 não devem ser concedidas por **falta de novidade e suficiência descritiva** e por se tratarem de reivindicação de uso não prevista na legislação brasileira.

V. DO PEDIDO

A partir de todo o revelado no presente subsídio ao exame técnico, o pedido de patente **PI0610030-9** não esclarece em detalhes a invenção reivindicada, deixando muitas lacunas que geram dúvidas acerca do real interesse do depositante. Ademais, o mesmo **não atende aos requisitos fundamentais de atividade inventiva e suficiência descritiva**, delineados na Lei da Propriedade Industrial - LPI.

Como acima exposto, todas as reivindicações descumprem, por um motivo ou outro, os requisitos e exigências estipulados pela LPI. Em conclusão, o pedido de patente **PI0610030-9** deve ser **indeferido**.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



Nestes termos,
Pede Deferimento.
Rio de Janeiro, 11 de setembro de 2017.

Marília dos Santos Costa
CRQ/RJ 3.111.439

Carolinne Thays Scopel
CRF/RJ 20.318

Oséias Cerqueira dos Santos
OAB/SP 361.835

Marcela Fogaça Vieira
OAB/SP 252.930



LISTA DE DOCUMENTOS ANEXOS:

ANEXO 1: Hazuda, D.J. e colaboradores. Inhibitors of Strand Transfer That Prevent Integration and Inhibit HIV-1 Replication in Cells. *Science*, v. 287, **2000**.

ANEXO 2: 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*, 99:6661-6, **2002**.

ANEXO 3: Wai JS, Egbertson MS, Payne LS, 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**.

ANEXO 4: WO2003/035076. Dihydropyrimidine carboxamide inhibitors of hiv integrase. Data de depósito: 21 de outubro de 2002. Data de prioridade: 26 de outubro de **2001**.

ANEXO 5: WO2004/004657. HIV integrase inhibitors. Data de depósito: 9 de julho de 2003. Data de prioridade: 9 de julho de **2002**.

ANEXO 6: PI0213522 (WO2003/035077). Data de depósito: 21 de outubro de 2002. Data de prioridade: 26 de outubro de **2001**.

ANEXO 7: US20030055071 (WO2002/30931) (BR0114610) - Aza- and polyaza-naphthalenyl carboxamides useful as HIV integrase inhibitors. Data de depósito: 10 de outubro de 2001. Data de prioridade: 12 de outubro de **2000**.

ANEXO 8: PI0511623-6 (WO2005118593 A1). Data de depósito: 12 de maio 2005. Data da prioridade: 28 de maio de **2004**.

ANEXO 9: PI0317749 (WO2004058757 e WO2004/058756). Data de depósito: 18 de dezembro de 2003. Data de prioridade: 27 de dezembro de **2002**.

ANEXO 10: US6919351 (WO2002030426). Aza- and polyaza-naphthalenyl carboxamide derivatives including certain quinoline carboxamide and naphthyridine carboxamide derivatives are described as inhibitors of HIV integrase and inhibitors of HIV replication. Data de depósito: 9 de outubro de 2001. Data de prioridade: 12 de outubro de **2000**.

ANEXO 11: WO2003062204. Hydroxynaphthyridinone carboxamides useful as HIV integrase inhibitors. Data de depósito: 13 de janeiro de 2003. Data de prioridade: 17 de janeiro de **2002**.

ANEXO 12: WO2004096128. HIV integrase inhibitors. A invenção relata uma serie de compostos pirimidinas de Fórmula I, inibidores da enzima integrase, composição farmacêutica. Data de depósito: 16 de abril de 2004. Data de prioridade: 24 de abril de **2003**.

ANEXO 13: WO1999032450. 4-hydroxyquinoline-3-carboxamides and hydrazides as antiviral agentes. Data de depósito: 1 de dezembro de 1998. Data de prioridade: 22 de dezembro de **1997**.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ANEXO 14: US20050054645 A1 (WO2005/016927). Nitrogen-containing fused ring compound and use thereof as HIV integrase inhibitor. Este documento apresenta compostos N-heterocíclicos inibidores de integrase que antecipam os compostos apresentados no PI0610030-9. Data de depósito: 5 de outubro de 2004. Data de prioridade: 13 de agosto de **2003**.

ANEXO 15: Katritzky, A. R. & Singh, S. K. Microwave-assisted heterocyclic synthesis. Arkivoc (xiii) 68-86, **2003**.

ANEXO 16: US6428810 (WO2000/27366) (BR9915087). Pharmaceutical formulation comprising omeprazole. Data de depósito: 3 novembro de 1999. Data de prioridade: 5 de novembro de **1998**.

ANEXO 17: US5006344 - Fosinopril tablet formulations. Data de depósito: 26 de junho de 1990. Data de prioridade: 10 de julho de **1989**.

ANEXO 18: Estatuto Social ABIA

ANEXO 19: Ata de eleição de Diretoria da ABIA

ANEXO 20: Procuração da ABIA

ANEXO 21: Estatuto Social do GIV

ANEXO 22: Ata de eleição de Diretoria do GIV

ANEXO 23: Procuração do GIV

ANEXO 24: Estatuto Social da RNP-SLS

ANEXO 25: Ata de eleição de Diretoria da RNP-SLS

ANEXO 26: Procuração da RNP-SLS

ANEXO 27: Estatuto Social da FOAESP

ANEXO 28: Ata de eleição de Diretoria da FOAESP

ANEXO 29: Procuração da FOAESP

ANEXO 30: Estatuto Social do PELA VIDDA SP

ANEXO 31: Ata de eleição de Diretoria do PELA VIDDA SP

ANEXO 32: Procuração do PELA VIDDA SP