



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



## ILUSTRÍSSIMA SENHORA DIRETORA DE PATENTES DO INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**Processo:** PI0610030-9 - n.º de Depósito PCT: US 2006/016604 - WO 2006/116764

**Data de depósito:** 28/04/2006

**Prioridade Unionista:** JP 2005-312076 (27/10/2005); JP 2005-131161 (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:** VIIV HEALTHCARE COMPANY E SHIONOGI & CO. LTDA

**ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AIDS – ABIA**, associação civil sem fins lucrativos, já devidamente qualificada nos autos do processo supra, vem respeitosamente à presença de Vossa Senhoria, apresentar a presente

### **COMPLEMENTAÇÃO DE SUBSÍDIO AO EXAME TÉCNICO**

com base no artigo 31 da Lei nº 9.279/1996 – Lei da Propriedade Industrial (LPI), pela qual **reitera seu posicionamento quanto ao indeferimento do pedido de patente PI0610030-9**, por contrariar os requisitos e condições de patenteabilidade, especialmente **atividade inventiva (artigos 8 e 13 da LPI)**. Em setembro de 2017, a ABIA, ora Requerente, apresentou argumentos que demonstravam a falta de atividade inventiva e suficiência descritiva do pedido. Pela presente, vem apresentar novos argumentos que reforçam a ausência de atividade inventiva.



## I. DO PONTO DE VISTA DA SAÚDE PÚBLICA

Em dezembro de 2016, o uso do dolutegravir (DTG) foi ampliado para tratamento da infecção pelo HIV em esquemas de primeira linha no Sistema Único de Saúde (SUS). Em 25 de agosto de 2017, o Ministério da Saúde (MS) publicou nova lista da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename, 2017) incluindo o DTG. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) se baseou em dados de não-inferioridade do DTG em relação ao raltegravir (RAL), o primeiro fármaco da classe de inibidores de integrase para realizar sua análise (Conitec, 2017)<sup>1</sup>.

Na comparação entre DTG e o RAL, o DTG pode ser utilizado em dose única diária, enquanto o RAL necessita de duas doses ao dia (Conitec, 2017). Alguns estudos parecem demonstrar que DTG possui maior barreira genética para o desenvolvimento de resistência.

Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou o DTG como tratamento de primeira linha para todas as populações, com base nas últimas evidências avaliando benefícios e riscos do uso desse fármaco, incluindo mulheres grávidas e aquelas com potencial para engravidar. Tal declaração da OMS foi realizada na 10ª Conferência da International Aids Society (IAS 2019) sobre Ciência do HIV na Cidade do México. A OMS afirmou ainda que a implementação das recomendações é uma prioridade urgente para os países, na medida em que trabalham para atingir as metas 90-90-90. “O tratamento com base no dolutegravir tem o potencial de ser econômico, melhor tolerado, levando a uma melhor adesão, e mais potente, o que significa que menos pessoas precisarão mudar para esquemas de segunda linha mais caros” (Agência Aids, 2019)<sup>2</sup>. Essa medida tornou ainda mais importante o debate sobre deixar esse medicamento em domínio público tendo em vista seu papel de destaque no âmbito da saúde pública. Portanto, mais uma vez, ressaltamos o artigo 18 da LPI que atenta para o fato de não ser patenteável o que for contrário à saúde pública.

---

<sup>1</sup> Conitec. Raltegravir em primeira linha de tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids, Ministério da Saúde, 2017.

<sup>2</sup> Agência Aids. Disponível em: <http://agenciaaids.com.br/noticia/ias-2019-organizacao-mundial-de-saude-recomenda-dolutegravir-como-tratamento-de-primeira-linha-para-todos/>.



Ressaltamos aqui os elevados gastos públicos com tratamento contendo medicamento. Baseado no relatório “Medicamentos em situação de exclusividade financiados pelo Ministério da Saúde: Análise da situação patentária e das compras públicas”, realizado por Chaves e colaboradores (2018)<sup>3</sup> o gasto com DTG para o ano de 2016 foi de R\$ 188.092.813,50. Somamos a esse gasto, a situação da conjuntura econômica, os cortes orçamentários no âmbito das políticas públicas de saúde, que podem impactar diretamente no tratamento de HIV/AIDS no Brasil (Chaves et al, 2018). Sendo assim, é necessário que o Instituto da Propriedade Industrial (INPI) leve em consideração tal situação que envolve os riscos de barreira econômica e consequentemente de acesso ao tratamento com DTG que uma situação de monopólio de fato pode acarretar.

Importante destacar que até o momento a requisitante desfruta de uma situação de monopólio de exploração comercial devido à situação de insegurança jurídica que repele a iniciativa de outras empresas.

## II. HISTÓRICO DO PEDIDO DE PATENTE PI0610030-9 NO BRASIL

1. O pedido de patente **PI0610030-9** foi depositado no INPI em 28 de abril de 2006 com 56 reivindicações, apresentando prioridade unionista de 28 de abril de 2005.
2. Em 13 de dezembro de 2016, foi publicada a concessão do exame prioritário do pedido de patente **PI0610030-9**.
3. Em 13 de setembro de 2017, o Grupo de Trabalho sobre Propriedade Intelectual (GTPI) apresentou extenso subsídio ao pedido de patente **PI0610030-9**, contrariando a grande maioria das reivindicações, destacando a **falta de atividade inventiva e de suficiência descritiva** no quadro reivindicatório.
4. Em 04 de outubro de 2017, em seu primeiro subsídio, a Blanver Farmoquímica LTDA reforçou os argumentos da ausência de atividade inventiva e novidade da matéria.

---

<sup>3</sup> Chaves et al. Medicamentos em situação de exclusividade financiados pelo Ministério da Saúde: Análise da situação patentária e das compras públicas. Rio de Janeiro: Fiocruz, Ensp, 2018.



5. Em 20 de fevereiro de 2018, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu a anuência ao **PI0610030-9**, apresentando subsídio contendo argumentos contrários à concessão, segundo a LPI.
6. Em 08 de maio de 2018, o INPI publicou parecer técnico definindo que **os compostos derivam de matéria óbvia, carecendo de atividade inventiva.**
7. Como resposta ao parecer do INPI, a depositante do pedido de patente protocolou um recurso junto ao órgão no dia 06 de agosto de 2018, no qual reduziu o quadro reivindicatório (QR) de 56 para 7 reivindicações. O novo QR destacou os compostos dolutegravir (DTG) e seu homólogo inferior cabotegravir (CBG), **apresentando dados adicionais** sobre: estereoquímica, propriedades físico-químicas, propriedades farmacocinéticas, e propriedades farmacodinâmicas dos compostos **que não estavam no relatório descritivo original.**
8. Em 31 de agosto de 2018, em seu segundo subsídio, a Blanver Farmoquímica LTDA analisou o novo QR, **denunciando a inclusão de matéria no relatório descritivo** que fere o artigo 32 da LPI. Acrescentou que os documentos de prioridades não destacavam o DTG, reforçou a falta de atividade inventiva, tendo em vista que as moléculas reivindicadas fazem parte do estado da técnica. Em 10 de novembro de 2018, a Blanver Farmoquímica LTDA submeteu seu terceiro subsídio **reforçando que a matéria carece de suficiência descritiva requisito de atividade inventiva**, conforme dispõe os artigos 8º e 13 da LPI.
9. Em 26 de fevereiro 2019, foi publicado um segundo parecer técnico do INPI, tendo em vista o novo QR apresentado pela depositante e o subsídio apresentado pela Blanver Farmoquímica LTDA. Importante destacar que o INPI considerou como data efetiva para análise da matéria 28 de abril de 2006, a data de depósito do PCT, incorporando documentos anteriores no estado da técnica e reiterando a falta de atividade inventiva.
10. Em resposta, a depositante submeteu em 27 de maio de 2019 um novo recurso apresentando seus argumentos em favor de seus compostos. A depositante contratou pareceres de pesquisadores e profissionais da área para defender a patenteabilidade dos compostos DTG e CBG. **Acrescentando dados**



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA  
INTERDISCIPLINAR DE AIDS

**correlacionando a estereoquímica dos compostos e suas propriedades farmacocinéticas.** Importante frisar que **tanto os artigos apresentados quanto às informações presentes nos pareceres dos especialistas contratados não constavam no relatório descritivo.**

11. Em 11 de julho de 2019, a Blanver Farmoquímica LTDA apresentou um último subsídio também acompanhando de pareceres de pesquisadores e profissionais da área, **reforçando a falta de atividade inventiva e derivação de matéria óbvia.** Por fim, apresentaram dados que confrontam os argumentos dos pareceristas contratados pela requisitante, que em muitos momentos tinham como objetivo não só trazer novas informações de cunho técnico, mas desqualificar o parecer da Digna Perícia, apesar das falhas estruturais da patente quanto ausência da atividade inventiva.

### **III. ANTERIORIDADES**

De acordo com os subsídios e pareceres técnicos apresentados anteriormente por GTPI, Blanver Farmoquímica LTDA, Anvisa e INPI, os documentos a seguir apresentam estudos que compõem uma relação estrutura-atividade que envolvem o conhecimento e os motivos moleculares que abrangem o DTG e CBG, **destacando o grupos diceto-ácido, carbamoil-piridona e o 2,4-difluorfenil**, sendo óbvio para um técnico no assunto desempenhar tais modificações a partir dos documentos a seguir relacionados. Tais anterioridades reforçam que **um técnico no assunto seria impelido a buscar modificações que compreendem os anéis heterocíclicos fundidos** do DTG e CBG, devido à semelhança estrutural com o estado da técnica.

Considerando os fatos debatidos anteriormente, ainda que não reste dúvidas que a matéria carece de atividade inventiva, esse subsídio pretende dirimir todo e qualquer questionamento gerado pelas últimas intervenções de pareceres técnicos de ilustres professores motivados pelos interesses da depositante.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA  
INTERDISCIPLINAR DE AIDS

- D1: US2005054645, depositado por Miyazaki Susumu et al, publicado em 10/05/2005.  
D2: EP1297834, depositado por Shinogi & Co [JP], publicado em 02/04/2003.  
D3: PI0213522, depositado por MSD Italia S.R.L. (IT), publicado em 08/09/2004.  
D4: WO03035076, depositado por Angeletti Pist Recherche Bio, publicado em 01/05/2003.  
D5: WO03062204, depositado por Merck & Co Inc, publicado em 31/07/2003.  
D6: WO2005110415, depositado por Merck & Co Inc, publicado em 24/11/2005.  
D7: Verschueren, W. G. et al. Design and Optimization of Tricyclic Phtalimide Analogues as Novel Inhibitors of HIV-1 Integrase. J. Med. Chem. 48, 1930-1940, 2005.  
D8: Sotriffer, C. A. et al. Active Site Binding Modes of HIV-1 Integrase Inhibitors. J. Med. Chem. 43, 4109-4117, 2000.  
D9: Zhuang, L. et al. Design and Synthesis of 8-Hydroxy-[1,6]Naphthyridines as Novel Inhibitors of HIV-1 Integrase in Vitro and in Infected Cells. J. Med. Chem. 46, 453-456, 2003.  
D10: Kazuki, H. et al. Significance of the Methyl Group on the Oxazine Ring of Ofloxacin Derivatives in the Inhibition of Bacterial and Mammalian Type II Topoisomerases. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p. 309-312, 1991.

#### **IV. SOBRE O ESCOPO DO PEDIDO DE PATENTE PI0610030-9 E O ESTADO DA ARTE**

O conhecimento do estado da arte é o ponto de partida de um projeto de planejamento de novos fármacos. Nesse sentido, o estudo das anterioridades é crucial para o sucesso no desenvolvimento de fármacos e a sobrevivência na área, devido à globalização e competitividade do setor.

Um projeto de química medicinal normalmente inicia-se a partir das informações da molécula endógena ou do receptor cuja modulação pode ser crucial para o tratamento de uma doença. Por outro lado, um projeto pode partir de um fármaco ou estrutura química bioativa já conhecida, na tentativa de obter um análogo com efeito técnico inesperado. Essa estratégia é menos arriscada tendo em vista as questões de afinidade e segurança,



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA  
INTERDISCIPLINAR DE AID

entretanto não leva necessariamente à obtenção de padrões moleculares não previstos ou cobertos pelo “espaço intelectual”.

O desenvolvimento de análogos, inicia-se com a construção da relação estrutura-atividade (REA), deve-se pesquisar moléculas e seus perfis bioativos para identificar subunidades químicas essenciais para a atividade. Subsequentemente usam-se essas informações para fazer modificações estruturais para otimizar alguma propriedade ou atividade (Guha, 2013)<sup>4</sup>. Fundamentalmente, a compreensão da REA para um conjunto de moléculas permite explorar racionalmente o espaço químico, que, na ausência de informações prévias, é essencialmente infinito (Bohacek et al, 1996)<sup>5</sup>. Patentes, artigos e o uso de bancos de dados, como PubChem e ChEMBL, são fontes de informações para construção de REA, sendo usados para desenvolver novas moléculas (Guha, 2013).

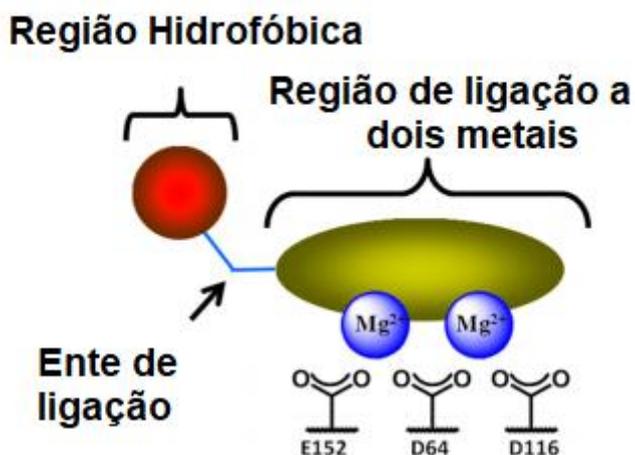
Um técnico no assunto a partir de um modelo REA pode ser capaz de propor novas entidades químicas. Contudo, esse processo de proposição de novas entidades químicas não é suficiente para reivindicação/concessão de um pedido de patente. Essa entidade química precisa atender os critérios de patenteabilidade: aplicação industrial, novidade e atividade inventiva - o que não acontece com pedido de patente em questão.

O trabalho de Johns e colaboradores (2013)<sup>6</sup>, referenciado pela requisitante, discute a sínteses e as atividades de derivados com a **estrutura carbamoil-piridona (DTG e CBG), tendo em vista a intenção de manter grupos quelante de metais, como a tríade de oxigênio doadores com capacidade de complexar com dois átomos de metais magnésio.** Como características adequadas, o composto teria que ter adicionalmente um ente de ligação e uma região hidrofóbica, conforme o **modelo farmacofórico da enzima** a seguir (Figura 1), baseado em análogos conhecidos.

<sup>4</sup> Guha R. On exploring structure-activity relationships. *Methods Mol Biol.*, 993:81-94, 2013.

<sup>5</sup> Bohacek RS, McMartin C, Guida WC. The art and practice of structure based drug design: A molecular modeling perspective. *Med. Res. Rev.*;16(1):3-50, 1996.

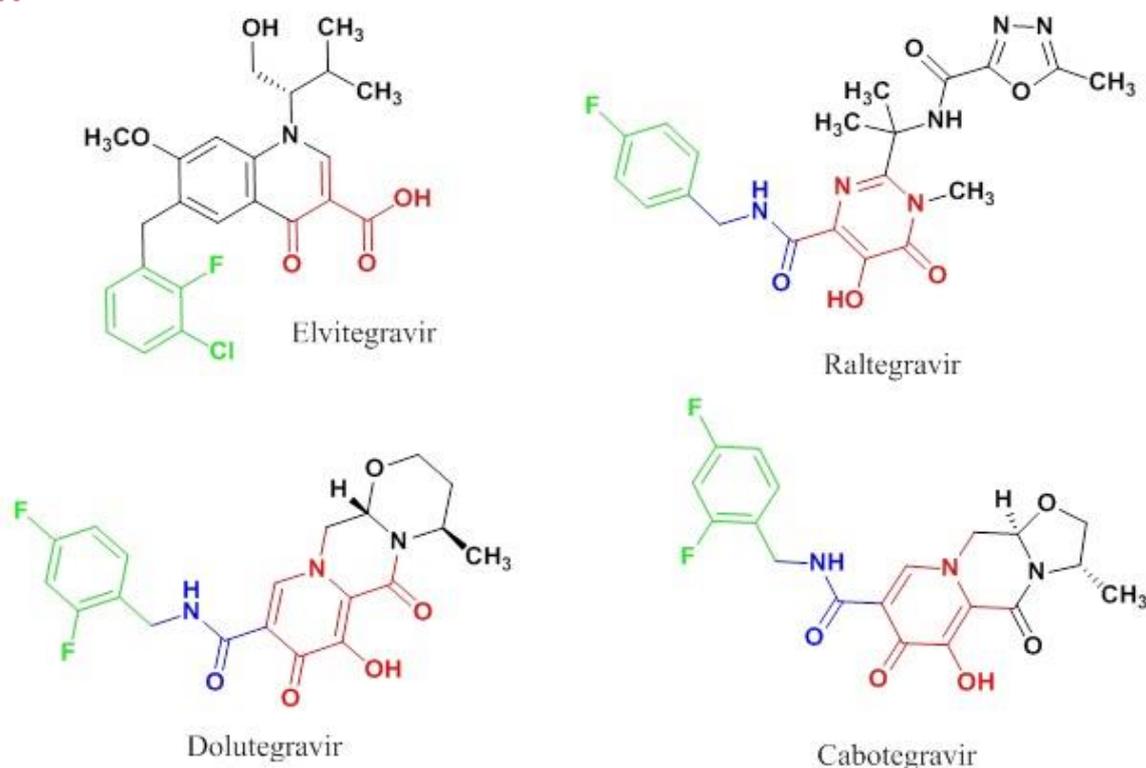
<sup>6</sup> Johns, B. A. et al. Carbamoyl Pyridone HIV-1 Integrase Inhibitors 3. A Diastereomeric Approach to Chiral Nonracemic Tricyclic Ring Systems and the Discovery of Dolutegravir (S/GSK1349572) and (S/GSK1265744) *J. Med. Chem.*, 56, 14, 5901-5916, 2013.



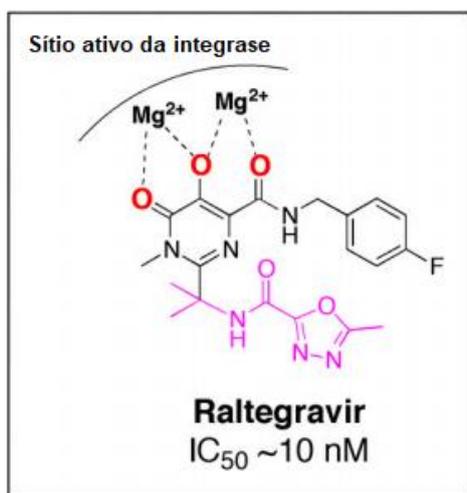
**Figura 1:** Modelo farmacofórico de ligação a dois metais para integrase HIV-1.  
Adaptado de Johns et al, 2013

Os derivados elvitegravir e raltegravir já eram amplamente conhecidos e possuíam as características elencadas anteriormente (Figura 2). Sobretudo, o raltegravir que possui os 3 átomos de oxigênio com o potencial para quelar metais, conforme modelo, propriedade ressaltada na Figura 3. Não obstante, já havia na literatura outros motivos moleculares apresentados nos documentos de anterioridades, contendo alguns compostos tricíclicos que tinham requisitos estruturais para interação com o receptor<sup>7</sup>.

<sup>7</sup> Verschueren, W. G. et al. Design and Optimization of Tricyclic Phtalimide Analogues as Novel Inhibitors of HIV-1 Integrase. J. Med. Chem. 48, 1930-1940, 2005.  
WO2005110415, depositado por Merck & Co Inc, publicado em 24/11/2005.  
Sotriffer, C. A. et al. Active Site Binding Modes of HIV-1 Integrase Inhibitors. J. Med. Chem. 43, 4109-4117, 2000.  
Zhuang, L. et al. Design and Synthesis of 8-Hydroxy-[1,6]Naphthyridines as Novel Inhibitors of HIV-1 Integrase in Vitro and in Infected Cells. J. Med. Chem. 46, 453-456, 2003.



**Figura 2:** Inibidores de integrase disponíveis na clínica, destacando as unidades estruturais que compõem a região farmacofórica: halobenzil (verde), carbamoil (azul) e diceto-ácido (vermelho).



**Figura 3:** Modelo de interação do raltegravir com a integrase HIV-1.  
Adaptado de Agrawal (2012)<sup>8</sup>

<sup>8</sup> Agrawal, A. et al. Probing chelation motifs in HIV integrase inhibitors. PNAS, vol. 109, no. 7, 2255, 2012.



Ao dissecar a estrutura do DTG e CBG na comprovação da ausência da atividade inventiva, devemos destacar o grupamento farmacofórico, padrão molecular definido presente em diferentes entidades químicas que atuam no mesmo alvo. O **grupamento diceto-ácido** é parte essencial para atividade inibidora de HIV integrase nas moléculas e já havia sido definido como **grupo farmacofórico no estado da técnica** por meio de inúmeras publicações e patentes (US2005054645 e EP1297834), conforme os compostos L-731,988 e S-1360 presentes em Wai et al (2000) e Hazuda et al (2000)<sup>9</sup>.

A **internalização desse grupo farmacofórico**, diceto-ácido, em **anéis aromáticos** já havia sido explorada conforme destacada pela Digna Perita do INPI na patente WO03035076. Importante destacar que a internalização do grupo farmacofórico em **anéis bicíclicos** também já havia sido explorada<sup>10</sup>, assim como a internalização grupo farmacofórico em **anéis de tricíclicos**<sup>11</sup>. Nesse sentido, há diferentes exemplos de anéis tricíclicos, cuja parte mais importante são os pontos de interação com o receptor, que nesse caso são similares, conforme a Figura 4.

A subunidade **carbamoil**, em azul na Figura 4, está presente em inúmeros compostos destacando os compostos 377 e 378 de US2005054645, que apresentam grande similaridade estrutural com DTG e CBG. Cabe ressaltar que essa subunidade possui propriedades que compõem os requisitos para quelar metais juntamente com a subunidade diceto-ácida marcada em vermelho.

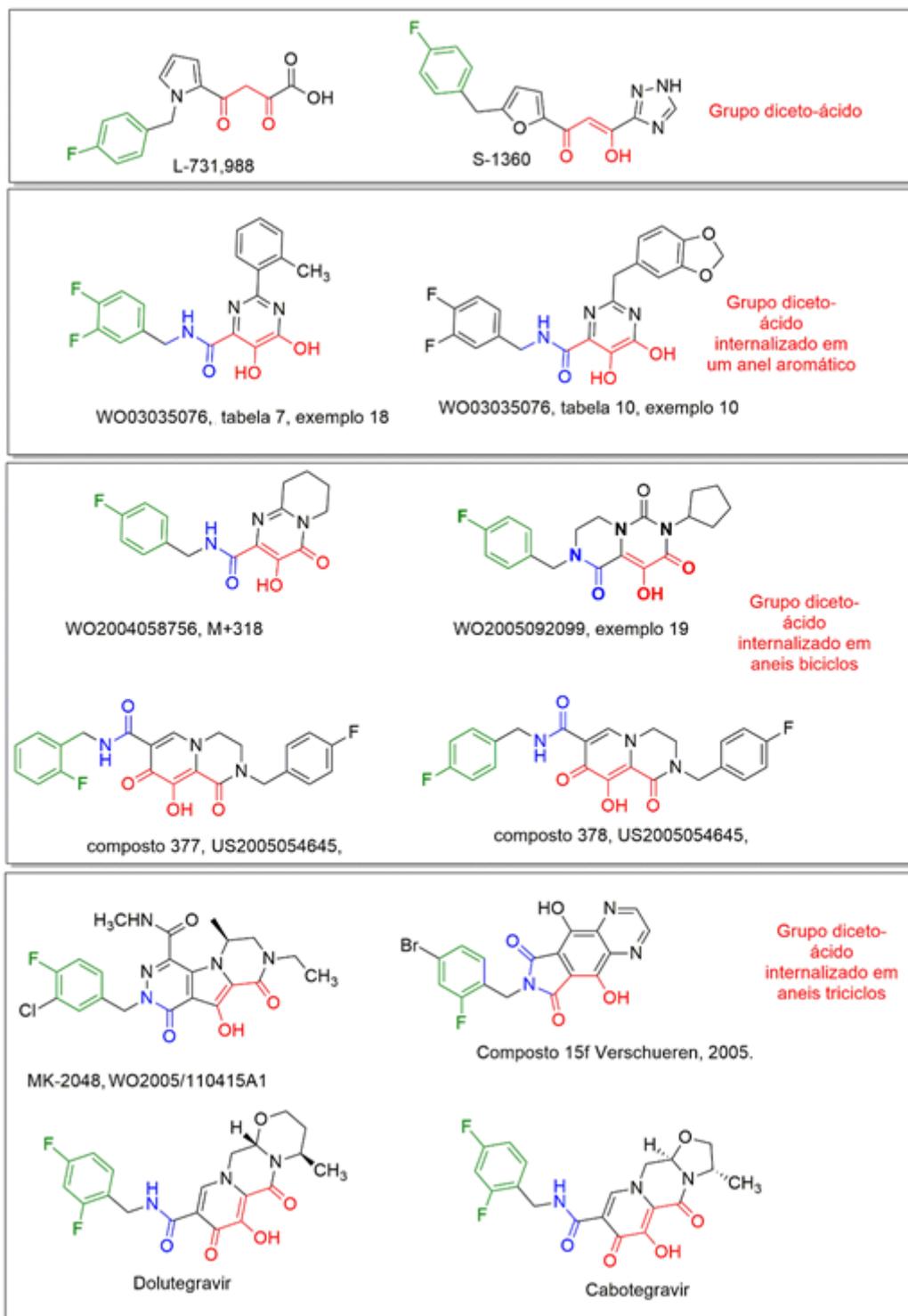
A **subunidade 2,4-difluorfenil e a importância grupos hidrofóbicos para interação da com a enzima, já estavam enunciadas no estado da técnica**, conforme a Figura 4. A posição dos átomos de flúor e sua quantidade no anel aromático é empregada na construção de série congêneres de compostos em qualquer projeto de pesquisa realizado por um técnico do assunto.

<sup>9</sup> Wai, J. S. et al. 4-Aryl-2,4-dioxobutanoic Acid Inhibitors of HIV-1 Integrase and Viral Replication in Cells Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 43, No. 26, 2000.

Hazuda, D. J. et al. Inhibitors of Strand Transfer That Prevent Integration and Inhibit HIV-1 Replication in Cells. Science, 287(5453), 646–650, 2000.

<sup>10</sup> US2005054645; WO2005092099; WO2004/058756; WO2005/0054645.

<sup>11</sup> Verschueren et al (2005); WO2005110415; Sottriffer et al (2000); Zhuang et al (2003).



**Figura 4:** Similaridade estrutural entre os compostos, observando os mesmos grupos farmacofóricos com pequenas modificações estruturais.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA  
INTERDISCIPLINAR DE AIDS

Nesse sentido, a presente invenção reivindica compostos com atividade inibidora da HIV integrase, mantendo os grupos farmacofóricos essenciais à atividade (carbamoil; halofenil; e diceto-ácido) e adicionando compostos tricíclicos (que mantêm a inibição da integrase), enunciados em Verschueren et al (2005), Soetriffer et al (2000) e Zhuang et al (2003) e WO2005110415. Não sendo atribuído nenhum efeito técnico inesperado tendo em vista as propriedades farmacocinéticas e o estado da técnica.

## V. SOBRE AS ALEGAÇÕES DA MANIFESTAÇÃO DA DEPOSITANTE

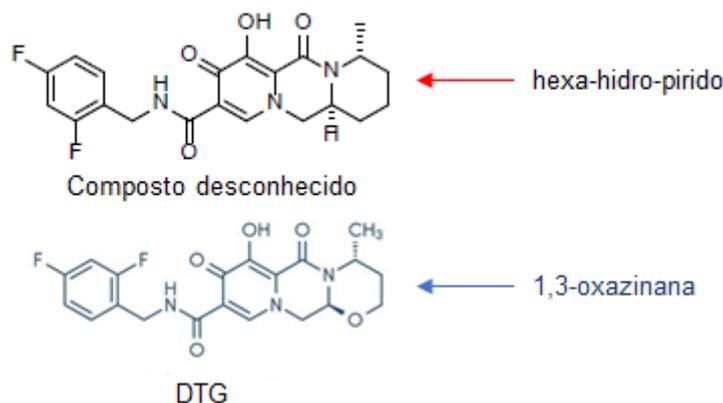
### V.a. Sobre a similaridade estrutural

A depositante iniciou a manifestação enfatizando que o QR reformulado do pedido de patente **PI0610030-9** restringiu a fórmula Markush inicialmente apresentada, passando a referir-se especificamente a dois compostos: DTG e CBG.

Contudo, no relatório descritivo do pedido de patente **PI0610030-9**, foram descritos vários compostos com atividade inibidora da HIV integrase, sem revelar inicialmente atividade específica para o DTG ou CBG. Dessa forma, fica nítido que o problema técnico a ser resolvido era o desenvolvimento de um novo inibidor de HIV integrase, sem fazer diferenciação se esse composto apresentava um anel bicíclico ou tricíclico. A inovação requerida no pedido de patente nunca foi colocada como sendo o anel tricíclico, já que não é essa a porção responsável pela atividade inibidora da HIV integrase nos vários compostos que apresentam essa propriedade - e sim os grupamentos farmacofóricos.

A estrutura dos anéis heterocíclicos 1,3-oxazinana e 1,3-oxazolidina do DTG e CBG já havia sido explorada anteriormente em compostos inibidores de topoisomerases com





**Figura 6:** Composto desconhecido discutido (estrutura hexa-hidro-pirido) e a estrutura do DTG (1,3-oxazinana)

A depositante do pedido de patente **PI0610030-9** alegou que os compostos 377 e 378 da patente US2005054645 não possuem semelhança com os compostos DTG e CBG, porque os primeiros apresentam anéis bicíclicos e os segundos tricíclicos. Contudo, esses compostos apresentam maior semelhança estrutural, mesma aplicação e descrevem o maior número de características semelhantes. Nesse sentido, os compostos 377 e 378 da patente US2005054645 foram considerados como estado da técnica mais próximo.

Assim, quando comparado os compostos DTG e CBG com o estado da técnica fica nítida a obviedade na similaridade estrutural, com a manutenção dos mesmos grupos funcionais, as modificações são realizadas de maneira óbvia por técnico da área, já que não há no relatório descritivo original efeito técnico inesperado que justificasse atividade inventiva.

### V.b. Sobre os dados farmacocinéticos

O Professor Eliezer J. Barreiro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, parecerista contratado pela requisitante, baseou seu parecer em novos dados que não estavam no relatório descritivo original do pedido de patente **PI0610030-9**. Como, por exemplo, informando que os compostos possuem propriedades farmacocinéticas



melhoradas, não obstante esta comparação direta com outro derivado do estado da técnica no relatório descritivo não foi apresentada. O problema da técnica apresentado e resolvido pelo documento original de pedido de patente seria o desenvolvimento de um novo inibidor de HIV integrase (relatório descritivo página 2, linha 26 a 28). **Portanto a alegação sobre a superioridade farmacocinética constitui acréscimo à matéria do pedido original, contrariando artigo 32 da LPI.**

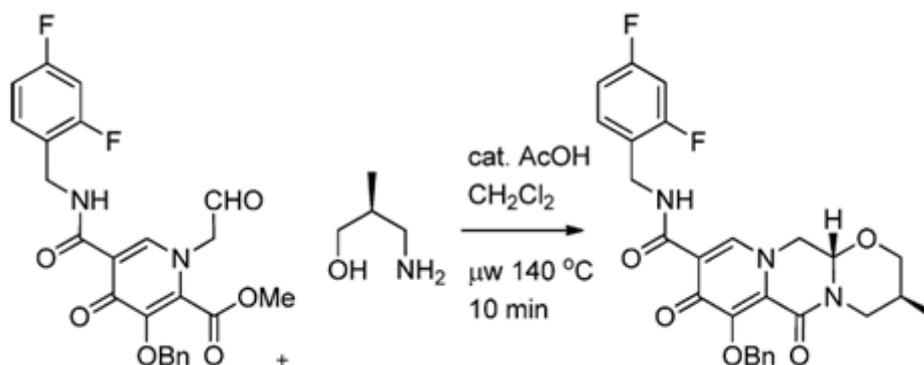
O parecerista tenta justificar a maior potência do DTG e CBG pela possível redução da penalidade entrópica presente em inibidores flexíveis, como o derivado 378 (US2005054645). Perdas entálpicas e entrópicas, na comparação entre atividade de compostos, estão relacionadas com diferenças na interação fármaco-receptor, como o tempo de residência de uma molécula no seu alvo. Entretanto, o parecerista baseia sua afirmação em um ensaio simplista de comparação entre as moléculas do DTG e o 378 (US2005054645) em modelo computacional aparentemente no vácuo de difícil correlação com os resultados experimentais, **carecendo de dados experimentais**. Testes e ensaios que pudessem comprovar algum aspecto do efeito técnico poderiam ser apresentados, caso esse efeito técnico tivesse sido mencionado na matéria inicialmente revelada.

### **V.c. Sobre a estereoquímica**

Outro fato interessante abordado no parecer do ilustre Prof. Eliezer J. Barreiro consiste na instabilidade que subunidades hemiaminais presentes em DTG e CBG poderiam ter. Nesse sentido, o ilustre professor em seu parecer discorre sobre a possibilidade do planejamento dos anéis fundidos e das estereoquímica dos derivados. Indicando a importância da estereoquímica do anel tricíclico e o “efeito metila” na prevenção da instabilidade química da molécula, que poderia implicar na baixa instabilidade “in vivo”, resultando características farmacocinéticas indesejadas.

Contudo, o trabalho de Kazuki et al (1991) já demonstrava adequada estabilidade química e plasmática de fármacos como o ofloxacino que apresenta as subunidades 1,3-oxazinana (Figura 5).

Adicionalmente, em Johns et al (2013) é demonstrado que a inclusão da metila, e logo, a estereoquímica dos compostos são fruto da viabilidade sintética dos compostos azatriciclo carboxamida, a partir da reação de aldeídos com etanolaminas quirais em favor da obtenção de compostos enantiomericamente puros (Figura 7).

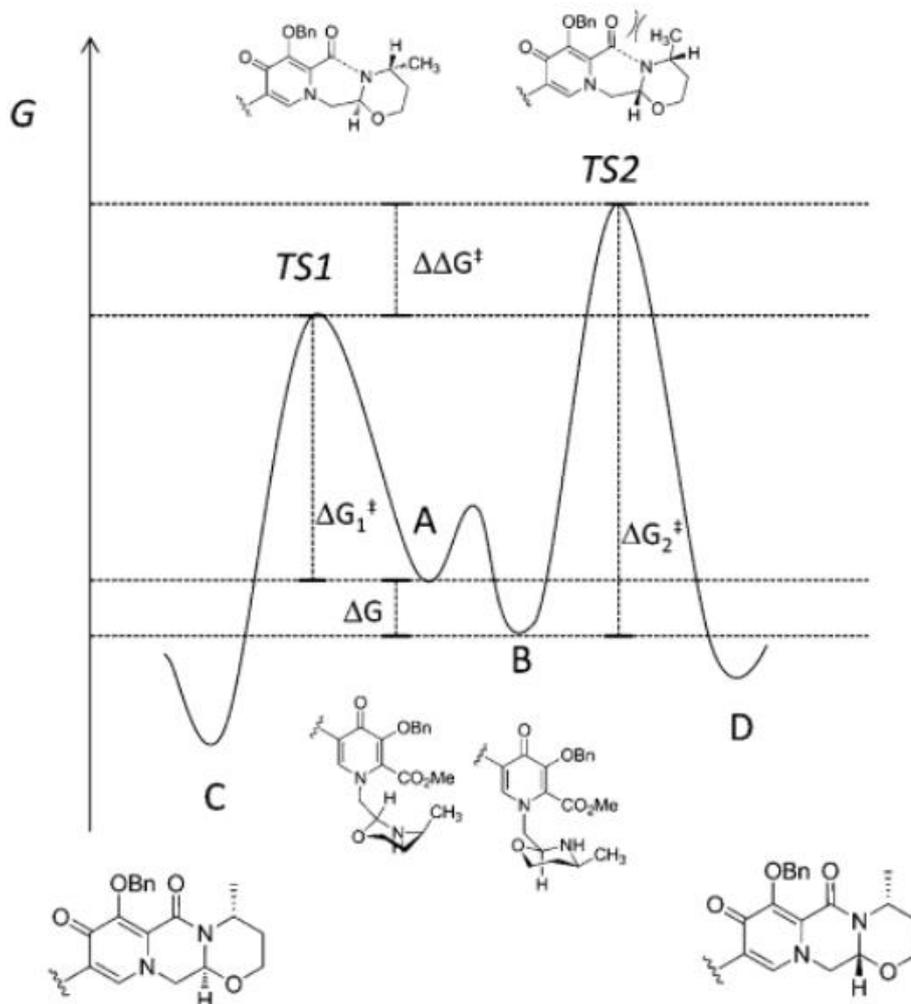


**Figura 7:** Síntese do azatriciclo-carboxamidas. Adaptado de Johns et al (2013).

A obtenção de compostos com excesso enantiomérico nesse caso envolve o princípio de Curtin-Hammet, devido ao estado de transição menos energético, conforme esquema abaixo, conforme a Figura 8, que destaca uma viabilidade sintética desejável na obtenção de compostos quirais.

Importante destacar que os dados são contraditórios quanto ao aumento da potência de inibição da HIV integrase, com a variação da estereoquímica dos compostos. Em Johns et al (2013), o DTG apresentou potência similar ao seu enantiômero, dessa forma, não podemos afirmar que a estereosseletividade é determinante para a atividade, mas para sua viabilidade sintética.

Além disso, não há dados que comprovem que apenas essa modificação seria determinante para melhora no perfil farmacocinético, ou seja, caso esse fosse o problema do estado da técnica, a estereoquímica não resolveria essa questão. Por isso, esses dados **constituem matéria adicional ao pedido original, contrariando novamente o artigo 32 da LPI.**



**Figura 8:** Viabilidade sintética na obtenção do DTG na obtenção de compostos estereosseletivos. Adaptado de Johns et al (2013)

### V.d. Sobre a substituição do átomo de flúor

Outra questão debatida pelos pareceristas é impossibilidade de um técnico experiente no assunto propor um derivado dissustituído com dois átomos de flúor, a partir da estrutura do raltegravir e outros derivados monossustituídos presentes na Figura 1.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA  
INTERDISCIPLINAR DE AIDS

**A importância grupos volumosos e hidrofóbicos para interação da região do sítio hidrofóbico da enzima, já estava no estado da técnica**<sup>13</sup>. Sendo bastante empregado entre os químicos medicinais série congêneres de compostos com modificações de halogênio e nos números de halogênios em subunidades aromáticas, como o flúor, para compor uma relação estrutura-atividade.

Ademais, é amplamente conhecido o papel da modificação de um composto que possui hidrogênio em um anel aromático por um análogo com o átomo de flúor na mesma posição como forma prevenir o metabolismo, aumentando a meia-vida e adequando a farmacocinética<sup>14</sup>. Os exemplos de compostos aromáticos substituídos por átomos de flúor, que têm a função de interagir com a citosina do sítio ativo da integrase, já eram conhecidos no estado da técnica, conforme os exemplos apresentados na Figura 4 destacados em verde.

## VI. MOTIVOS PARA A NÃO CONCESSÃO DO PEDIDO DE PATENTE

O pedido de patente **PI0610030-9** carece de atividade inventiva, como amplamente tratado neste subsídio e em outros apresentados anteriormente. Em relação à avaliação da atividade inventiva, deve ser verificada se ela decorre de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica, segundo as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente (Resolução nº 169/2016):

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.

<sup>13</sup> Wai, J. S. et al. 4-Aryl-2,4-dioxobutanoic Acid Inhibitors of HIV-1 Integrase and Viral Replication in Cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 43, No. 26, 2000.

Verschueren, W. G. et al. 4,5-Dihydroxypyrimidine Carboxamides and N-Alkyl-5-hydroxypyrimidinone Carboxamides Are Potent, Selective HIV Integrase Inhibitors with Good Pharmacokinetic Profiles in Preclinical Species. *J. Med. Chem*, 49, 6646-6649, 2006.

<sup>14</sup> Park, B. K. Metabolism of Fluorine-Containing Drugs *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*, 41:443–70, 2001.

Shah, P. & Westwell, A. D. The role of fluorine in medicinal chemistry *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 22(5): 527–540, 2007.

Sendo assim, não há cumprimento desse requisito de patenteabilidade, estando em desacordo com os artigos 8 e 13 da LPI.

Art. 13. A invenção é dotada de atividade inventiva sempre que, para um técnico no assunto, não decorra de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica.

Em muitos casos, a busca pela originalidade e pela atividade inventiva possui percalços como a falta de segurança e propriedades farmacocinéticas inadequadas. A identificação de uma rota de síntese viável e com bons rendimentos são atributos que favorecem a escolha de um projeto de pesquisa baseado em uma molécula já conhecida, diminuindo os riscos por ter como base aspectos estruturais já validados em ensaios clínicos e aumentando a taxa de sucesso na obtenção da atividade farmacológica pretendida. Contudo, essa abordagem possivelmente resultará em maior dificuldade de transpassar barreiras patentárias, tendo em vista a carência de originalidade e/ou atividade inventiva.

Segundo as Diretrizes de exame do INPI (Resolução nº 169/2016), a atividade inventiva deve ser avaliada de acordo com o estado da técnica mais próximo, que é constituído pela combinação de dois ou três documentos relacionados com a invenção pleiteada.

5.10 (...) O estado da técnica mais próximo pode ser:

(i) Um ou mais documentos existentes no mesmo campo técnico que o da invenção reivindicada, em que o problema técnico a ser solucionado, os efeitos técnicos ou o uso pretendido são os mais próximos da invenção reivindicada; ou que descrevem o maior número de características técnicas da invenção reivindicada;

Ou seja, o estado da técnica mais próximo é US2005054645 (D1), que em combinação com WO2005110415 (D6), deixa evidente para um técnico no assunto a obtenção de compostos como o DTG e CBG. D1 introduz os grupamentos farmacofóricos (também indicados por compostos presentes em D2, D3, D4 e D5), e D6 adiciona o grupamento tricíclico (também indicado por compostos presentes em D7, D8 e D9).

No parecer apresentado pelo ilustre Prof. Vitor F. Ferreira o mesmo se opõe ao uso de referências combinadas para compor o estado da técnica no trecho: “Em minha opinião, não é válido para aferir atividade inventiva do pedido de patente usar seis anterioridades



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA  
INTERDISCIPLINAR DE AIDS

combinadas imaginando que o homem da técnica colocaria essas anterioridades em ordem para propor novos composto com melhores atividades biológicas” (página 77). Entretanto, para a verificação do requisito de atividade inventiva é possibilitado, pelas diretrizes do INPI, que seja utilizada a combinação de documentos, levando em conta o estado da técnica mais próximo, conforme Resolução 169/2016 (capítulo V, item 5.22):

Ao determinar se a combinação de duas ou excepcionalmente três divulgações distintas resulta em óbvia ou não, o examinador deverá avaliar os seguintes critérios:

- (i) se o conteúdo dos documentos é tal que um técnico no assunto seria capaz de combiná-los diante do problema solucionado pela invenção;
- (ii) se os documentos são provenientes de campos técnicos similares, próximos documentos são pertinentes a um problema particular com o qual a invenção está relacionada; e
- (iii) se a combinação de duas ou mais partes de um mesmo documento poderia ser óbvia se existe uma base razoável para que um técnico no assunto associe estas partes entre si.

Sobre o acréscimo de matéria ao pedido original, como já exposto neste subsídio, a alegação de superioridade farmacocinética dos compostos tricíclicos, em conjunto ou não com as modificações/definições das estereoquímicas, contraria o artigo 32 da LPI:

Para melhor esclarecer ou definir o pedido de patente, o depositante poderá efetuar alterações até o requerimento do exame, desde que estas se limitem à matéria inicialmente revelada no pedido.

## VII. DO PEDIDO

A partir do exposto, a ABIA requerer:

1. Que a presente petição seja conhecida e que passe a compor o escopo processual do pedido de patente em análise, vez que preenche os critérios de admissibilidade (tempestividade e legitimidade) estabelecidos em Lei
2. Que seja **indeferido** o pedido de patente de invenção **PI0610030-9** em sua totalidade.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA  
INTERDISCIPLINAR DE AIDS

Nestes termos,  
Pede Deferimento.

Rio de Janeiro, 21 de agosto de 2019.



Carolinne Thays Scopel  
CRF/RJ 20.318



Roberta Dorneles Ferreira da Costa Silva  
CRF/RJ 21.051



Tiago Fernandes da Silva  
CRF/RJ 17.868



Oséias Cerqueira dos Santos  
OAB/SP 361.835

**LISTA DE DOCUMENTOS ANEXOS:**

**ANEXO 1:** Verschueren, W. G. et al. Design and Optimization of Tricyclic Phtalimide Analogues as Novel Inhibitors of HIV-1 Integrase. J. Med. Chem. 48, 1930-1940, 2005. **(D7)**

**ANEXO 2:** Sottriffer, C. A. et al. Active Site Binding Modes of HIV-1 Integrase Inhibitors. J. Med. Chem. 43, 4109-4117, 2000. **(D8)**

**ANEXO 3:** Zhuang, L. et al. Design and Synthesis of 8-Hydroxy-[1,6]Naphthyridines as Novel Inhibitors of HIV-1 Integrase in Vitro and in Infected Cells. J. Med. Chem. 46, 453-456, 2003. **(D9)**