



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ILUSTRÍSSIMA SENHORA DIRETORA DE PATENTES DO INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

Processo: BR112013012091-6; n.º de Depósito PCT: US2012/065681 - WO2013075029

Data de depósito: 16/11/2012

Prioridade Unionista: US201161560654 (16/11/2011)

Título: Compostos antivirais, seu uso e composição farmacêutica

Depositante: Gilead Pharmasset LLC (US)

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AIDS – ABIA, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ 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 (anexos 6 e 7), por sua advogada (anexo 8);

FÓRUM DAS ONGS AIDS DO ESTADO DE SÃO PAULO – FOAESP, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob nº 02.736.953/0001-48, com sede na Av. São João, 324 - 7º Andar - Sala 701 - Centro, São Paulo-SP, na pessoa de seu representante legal nos termos de seu Estatuto Social (anexos 9 e 10), por sua advogada (anexo 11);

GRUPO SOLIDARIEDADE É VIDA, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob nº 69.401.677/0001-38 com sede à Rua São Gabriel, 200 - Bairro Fé em Deus, São Luiz/MA, CEP 65035-000, na pessoa de seu representante legal nos termos de seu Estatuto Social (anexos 12 e 13), por sua advogada (anexo 14);

FEDERAÇÃO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS – FENAFAR, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob o nº 00.679.357/0001-48, com sede na Rua Barão de Itapetininga, 255, 11º andar, Conjunto 1105, Centro, São Paulo/SP, na pessoa de seu representante legal nos termos de seu Estatuto Social (anexos 15 e 16), por sua advogada (anexo 17);

FÓRUM ONG AIDS RS, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob nº 07.959.716/0001-60, com sede na Rua dos Andradas, 1560 - 6º andar, Centro Histórico, Porto Alegre - RS, na pessoa de seu representante nos termos de seu Estatuto Social (anexos 18 e 19), por sua advogada (anexo 20);

GRUPO DE APOIO À PREVENÇÃO À AIDS – GAPA/SP, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob nº 54.530.886/0001-04, com sede à Rua Amaral Gurgel, 447, 5º andar, São Paulo - SP, na pessoa de seu representante legal nos termos de seu Estatuto Social (anexos 21 e 22), por sua advogada (anexo 23);

GRUPO DE INCENTIVO À VIDA – GIV, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob nº 64.180.383/0001-00, com sede à Rua Capitão Cavalcanti nº 145, Vila Mariana, São Paulo - SP, na pessoa de seu representante legal nos termos de seu Estatuto Social (anexos 24 e 25), por sua advogada (anexo 26);

vêm respeitosamente à presença de Vossa Senhoria, com fulcro no artigo 31 da Lei nº 9.279/1996 - Lei da Propriedade Industrial (LPI), apresentar o presente

SUBSÍDIO AO EXAME TÉCNICO

ao pedido de patente BR112013012091-6, e propugna pelo INDEFERIMENTO do pedido em análise, por contrariar os requisitos e condições legais de patenteabilidade referentes a



novidade e atividade inventiva, além da falta de clareza e precisão (artigos 8º, 13º e 25º da Lei de Propriedade Industrial - LPI, Lei n. 9279/96).

RESUMO DAS ARGUMENTAÇÕES

O pedido de patente **BR112013012091-6** possui atualmente 25 reivindicações, nenhuma das quais cumpre com os requisitos e condições legais necessários para ser concedido, conforme quadro resumo abaixo (tabela 1).

Tabela 1: Quadro resumo das reivindicações do pedido de patente **BR112013012091-6** quanto ao cumprimento dos requisitos e das condições de patenteabilidade

REIVINDICAÇÕES	RESUMO	NOVIDADE	ATIVIDADE INVENTIVA	APLICAÇÃO INDUSTRIAL	CLAREZA E PRECISÃO
1 a 17	Composto	Reiv. 9 - Não	Não		
19 a 21 e 23	Composição farmacêutica		Não		
18, 22 e 24	Uso		Não		
25	Solicitações diversas				Não

A concessão de uma patente confere um privilégio temporário de exploração com exclusividade do seu objeto, durante o qual o titular da patente é o único autorizado a explorar a invenção. Essa situação de monopólio legal é excepcional e só deve existir nos casos em que o objeto da patente cumpra todos os requisitos e condições estabelecidos em lei para sua concessão. No presente caso, o exame deve ser realizado de forma ainda mais cuidadosa, tendo em vista o impacto negativo que a patente concedida indevidamente poderia gerar nas políticas públicas de acesso a medicamentos e em particular no tratamento da hepatite C, uma vez que o objeto do pedido de patente se refere ao medicamento velpatasvir e combinações.



O presente subsídio está organizado na seguinte estrutura:

- I. DA LEGITIMIDADE DAS ORGANIZAÇÕES PROPONENTES E DA TEMPESTIVIDADE DA APRESENTAÇÃO DO PRESENTE SUBSÍDIO AO EXAME
- II. INFORMACOES PRELIMINARES SOBRE O OBJETO DO PEDIDO DE PATENTE E SUA IMPORTÂNCIA PARA A SAUDE
- III. DO OBJETO DO PEDIDO DE PATENTE E DO ESTADO DA TÉCNICA
- IV. DA AUSÊNCIA DO CUMPRIMENTO DOS REQUISITOS E CONDIÇÕES DE PATENTEABILIDADE
- V. DO PEDIDO

I. DA LEGITIMIDADE DAS ORGANIZAÇÕES PROPONENTES E DA TEMPESTIVIDADE DA APRESENTAÇÃO DO PRESENTE SUBSÍDIO AO EXAME

I.1 Da legitimidade das organizações proponentes

O pedido de patente ao qual o presente subsídio se relaciona tem como objeto o composto velpatasvir e combinações com outros compostos que constituem medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite C e distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A hepatite C é causada pelo vírus HCV e é uma importante coinfeção com o HIV. Trata-se, assim, de tratamento de suma importância para a vida e para a saúde das pessoas vivendo com HIV/aids e para as políticas públicas de saúde no país.

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 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) foi fundada em 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. Todas as organizações que apresentam o presente subsídio são membros do GTPI/Rebrip.

O Fórum de ONGs Aids do Estado de São Paulo (FOAESP) é um colegiado que reúne organizações com atuação no campo da aids, direitos humanos e saúde pública no estado. Criado desde 1996 e fundado em outubro de 1997, hoje é formado por mais de uma



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



centena de organizações atuando no nível estadual, regional e nacional principalmente no controle social das políticas públicas, na defesa do Sistema Único de Saúde (SUS), na ampliação de ações de prevenção ao HIV e outras coinfeções e na garantia de direitos das pessoas que vivem com HIV e Aids. 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. Mais informações em: <http://www.forumaidssp.org.br>.

O Grupo Solidariedade é Vida é uma organização não-governamental que há 20 anos trabalha com crianças, adolescentes, jovens e adultos vivendo e convivendo com HIV de todo o Maranhão, no atendimento e promoção da cidadania dessas pessoas. A organização mantém duas casas de apoio em São Luís, e é a única instituição de atendimento e apoio às pessoas vivendo com HIV no Maranhão. O objetivo do grupo é oferecer às pessoas vivendo com HIV maior qualidade de vida, informações acerca dos seus direitos e deveres e promover o exercício de sua cidadania. Mais informações em: <https://www.facebook.com/Grupo-solidariedade-%C3%A9-vida-713276028748877/>.

A Federação Nacional dos Farmacêuticos (Fenafar) é uma entidade representativa da categoria farmacêutica a nível nacional. Fundada em 25 de outubro de 1974, possui hoje 17 sindicatos filiados. A Fenafar teve papel decisivo no processo de debate que culminou na constituição do Sistema Único de Saúde e na construção da Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Nesses 45 anos, a Fenafar construiu uma história de lutas na promoção de ações que envolvem o medicamento, desde a sua produção até a orientação correta para o usuário sobre o seu uso racional. Essa luta sempre esteve vinculada à concepção da Saúde como direito de todos para a construção de um país menos desigual, mais soberano e desenvolvido. Mais informações em: www.fenafar.org.br.

O Fórum de ONGs Aids do Rio Grande do Sul foi fundado em 1999, reúne 48 organizações gaúchas voltadas à prevenção e conscientização acerca da epidemia de HIV. Com sede em Porto Alegre, atua em diferentes regiões do Estado pela melhoria da qualidade de vida e pelos direitos das pessoas soropositivas. Algumas das suas ações são: articular a força das diversas ONGs que integram o Fórum para otimizar os resultados; conscientização acerca da prevenção; incentivo à aceitação dos portadores de si mesmos; desconstrução de tabus e preconceitos sobre a doença; melhora da qualidade de vida para pessoas vivendo com HIV; participar da formulação de políticas públicas inclusivas de prevenção e controle da aids; denunciar todas as formas de omissão, transgressão e violação dos direitos humanos, civis, políticos e sociais das pessoas que vivem com HIV. Mais informações em: <https://www.forumongaidrs.org/>.

O Grupo de Apoio à Prevenção à Aids (GAPA/SP) surgiu em 1985 com a mobilização de pessoas para minimizar os danos causados pela epidemia HIV/AIDS. Pela urgência e imediatismo de respostas, o GAPA inaugurou uma nova cara dentro do movimento social, sendo a primeira ONG da América Latina para prevenção da aids e enfrentando à estrutura de uma política de saúde mais doente do que a própria doença que tentava enfrentar. Dentro dessa ótica, a discussão principal do grupo era ser um agente crítico, para as políticas estatais voltadas à questão da saúde, e especificamente em relação à aids, lutando contra discriminação, pela melhoria do atendimento às pessoas vivendo com HIV e informando a população a respeito da doença e de seus direitos. Mais informações em: <https://www.facebook.com/gapas/>.

O Grupo de Incentivo à Vida (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 contribui para o crescimento e fortalecimento das respostas comunitárias de combate à

aids, com envolvimento técnico e político na maior parte das decisões e reivindicações importantes para as pessoas vivendo com AIDS, como por exemplo a luta por acesso universal e gratuito a medicamentos. O GIV realiza trabalhos no âmbito da prevenção, luta pelos direitos e contra o preconceito, terapias alternativas, massagens, apoio psicológico individual e em grupo, palestras, cursos, oficinas e grupos de vivência. Mais informações em: <http://www.giv.org.br/>.

A Lei de Propriedade Industrial (LPI), Lei nº. 9.279, de 26 de maio de 1996, estabelece que terceiros interessados podem enviar informações para subsidiar o exame de pedidos de patentes.

Art. 31. Publicado o pedido de patente e até o final do exame, será facultada a apresentação, pelos interessados, de documentos e informações para subsidiarem o exame. Parágrafo único. O exame não será iniciado antes de decorridos 60 (sessenta) dias da publicação do pedido.

As organizações proponentes possuem amplo interesse e legitimidade para atuarem como interessadas no pedido de patente **BR112013012091-6**, ora em análise, diante de suas trajetórias e missões sociais apresentadas acima.

I.2 Da tempestividade do presente subsídio

O supracitado artigo 31 da LPI faculta a terceiros interessados apresentarem documentos e informações para subsidiar o exame técnico de um pedido de patente no período compreendido entre a publicação do pedido e o final do exame. 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.

No presente caso, ainda não ocorreu o final do exame. Constatou-se, no sítio eletrônico do INPI, que foi requerido pela depositante o exame prioritário do pedido de patente **BR112013012091-6**, concedido em 03/12/2019. Em 17/12/2019, o pedido foi enviado para a análise da anuência prévia de que trata o artigo 229-C da LPI (despacho 7.4). Assim, 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.

II. INFORMACOES PRELIMINARES SOBRE O OBJETO DO PEDIDO DE PATENTE E SUA IMPORTÂNCIA PARA A SAUDE

O pedido de patente objeto do presente subsídio ao exame reivindica proteção patentária para compostos utilizados no tratamento da hepatite C. A hepatite C é uma doença infecciosa que promove a inflamação aguda ou crônica do fígado a partir da contaminação pelo vírus da hepatite C. O vírus é transmitido principalmente pelo sangue. Habitualmente, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica, já que a doença pode evoluir durante décadas de forma silenciosa. O diagnóstico ocorre após teste sorológico de rotina ou por doação de sangue (Brasil, 2019¹). Na sua forma crônica, a hepatite C pode evoluir para um caso de cirrose, e em menor frequência para carcinoma hepatocelular. A taxa de progressão para cirrose é variável e pode ser mais acelerada em determinados grupos de pacientes, especialmente em pacientes coinfetados pelo HIV. Após um primeiro episódio de descompensação hepática, o risco de óbito, nos 12 meses seguintes, é de 15% a 20% (Westbrook & Dusheiko, 2014²).

¹ Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília. 2019.

² Westbrook, RH.; Dusheiko, G. Natural history of hepatitis C. Journal of Hepatology, [S.l.], v. 61, n. 1, Suppl, p. S58-68, nov. 2014.



Estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HCV em todo o mundo e que cerca de 400 mil por ano vão a óbito devido a complicações provocadas pela doença, principalmente por cirrose e carcinoma hepatocelular (WHO, 2018). No Brasil, a partir de um levantamento realizado pelo Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde e outros, estima-se que a prevalência de pessoas sororreagentes (anti-HCV) seja de aproximadamente 1,5 milhões de casos de hepatite C crônica (Brasil, 2019; Benzaken et al., 2018³).

Até recentemente, o tratamento da hepatite C era realizado com interferon, que é injetável, e ribavirina, que possui severos efeitos colaterais. Além disso, a taxa de cura era aproximadamente 50%. A nova geração de medicamentos utilizados no tratamento da doença é mais fácil de administrar, possui menos efeitos colaterais e taxa de cura acima dos 90%. Esses medicamentos são os antivirais de ação direta (AAD), entre os quais se encontram o velpatasvir e combinações, objeto do pedido de patente ora em exame. A combinação sofosbuvir/velpatasvir foi aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (Conitec) para ser utilizada de acordo com o protocolo clínico para o tratamento da doença.

Os medicamentos AAD são de grande importância para a cura da hepatite C, mas o acesso a eles é limitado devido ao alto preço cobrado pelas empresas que os comercializam. Os preços poderiam ser mais acessíveis se houvesse mais produtores dos medicamentos, mas isto não é possível no caso de os medicamentos terem patentes concedidas ou pedidos pendentes, que acabam por gerar monopólios *de facto*. Por isso é necessário que apenas pedidos de patente que cumpram todos os requisitos e condições legais de patenteabilidade sejam concedidos. Esse não é o caso do pedido de patente em questão, como será exposto a seguir.

³ Benzaken, A. et al. Hepatitis C elimination by 2030 is feasible in Brazil: a mathematical modelling approach. *Journal of Hepatology*, [S.l.], v. 68, p. S193, 1 abr. 2018.



A combinação entre sofosbuvir e velpatasvir é um dos esquemas para tratamento de hepatite C. Na última aquisição, o Brasil pagou R\$ 5.446,20 para um tratamento de 12 semanas⁴, combinação adquirida da empresa Gilead. No mercado internacional, não está disponibilizada a formulação genérica da combinação ou dos medicamentos em separado, dessa forma, com apenas um produtor, o preço do produto continua elevado. Para outros esquemas de tratamento da hepatite C há produtores genéricos, e a concorrência contribui para a redução do preço e aumento do acesso aos medicamentos.

Em pesquisa realizada em bases de dados públicas, foi possível identificar quatro pedidos de patentes relacionados ao fármaco velpatasvir (tabela 2) apresentados ao INPI. Dos quatro, um é o pedido principal (objeto do presente subsídio) e os outros três são pedidos secundários, que reivindicam formulação, formas sólidas e processo para preparação do composto. Caso todos os pedidos sejam concedidos, o velpatasvir ficaria sob monopólio patentário pelo menos até o ano 2035. Isso acabaria por dificultar o acesso da população a esse medicamento por mais de vinte anos.

Tabela 2: Pedidos de patentes relacionados ao velpatasvir

PEDIDO INTERNACIONAL	CORRESPONDENTE BRASILEIRA	TÍTULO	DATA DE DEPÓSITO NO BRASIL	REQUERENTE
WO2012068234	N/A	-	-	-
WO2013075029	BR112013012091-6	Compostos antivirais	16/11/2012	Gilead Sciences, Inc
WO2014185995	N/A	-	-	-
WO2015030853	BR112016003644-1	Formulação de combinação de dois compostos antivirais	30/01/2014	Gilead Sciences, Inc
WO2015030854	N/A	-	-	-
WO2015191431	BR112016028843-2	Fórmulas sólidas de um composto	08/06/2015	Gilead Sciences, Inc

⁴ Preço do pregão nº 105/2018.



		antiviral		
WO2015191437	BR112016028773-8	Processos para preparação de compostos antivirais	08/06/2015	Gilead Sciences, Inc
WO2015084741	N/A	-	-	-

III. DO OBJETO DO PEDIDO DE PATENTE E DO ESTADO DA TÉCNICA

O pedido de patente para o qual se apresenta o presente subsídio ao exame possui atualmente 25 reivindicações, que podem ser resumidas conforme tabela 3.

Tabela 3: Quadro reivindicatório do pedido de patente **BR112013012091-6**

TIPO DE PROTEÇÃO	REIVINDICAÇÕES	DETALHAMENTO
Composto	1 a 17	Reivindicação de 16 compostos em conjunto e em separado
Composição farmacêutica	19 a 21 e 23	Composição farmacêutica com os compostos reivindicados nas reivindicações de 1 a 17, em combinação com outros compostos
Uso	18, 22 e 24	Uso para tratar hepatite C
Vários tipos de proteção	25	Invenção de produto, processo, uso ou qualquer outro tipo de reivindicação

Entre os 16 compostos contidos nas reivindicações 1 a 17, o composto velpatasvir está incluído nas reivindicações 1 e 9. As reivindicações de composição farmacêutica (19 a 21 e 23) incluem combinações com outros compostos, entre os quais um inibidor de NS5B, como é o caso do sofosbuvir. A combinação sofosbuvir/velpatasvir é utilizada no Brasil como opção de tratamento para a hepatite C, e por esta razão a argumentação do presente subsídio se concentra no composto velpatasvir. Cabe ressaltar desde já que todos os compostos possuem estruturas muito semelhantes e que derivam de maneira óbvia do estado da técnica.

A reivindicação 9 está reproduzida abaixo na Figura 1.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é:

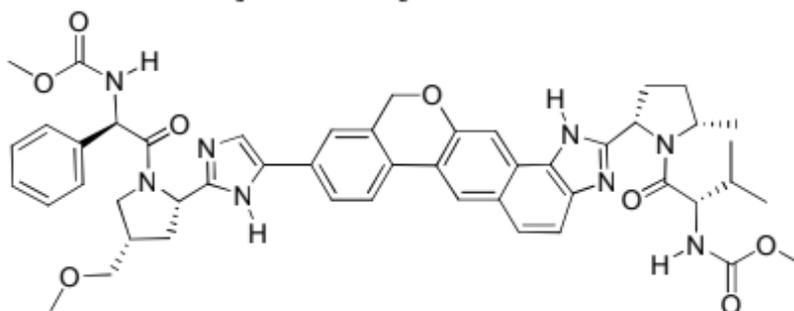


Figura 1: Estrutura do velpatasvir, descrita na reivindicação 9 do pedido de patente **BR112013012091-6**

O velpatasvir, assim como os demais compostos reivindicados, é um composto pentacíclico com anel imidazólico, inibidor da proteína NS5A, usado para tratar o HCV. A inibição da NS5A como alvo promissor para o tratamento do HCV, assim como o uso de agentes pentacíclicos e agentes contendo anel imidazólico em terapia antiviral, **são conhecimentos descritos no estado da técnica** muito antes da data de depósito do pedido de patente em exame, qual seja, 16 de novembro de 2012.

A **fosfoproteína não-estrutural 5A (NS5A)** foi amplamente investigada na década de 1990. No final dos anos 1990, a NS5A foi identificada como exibindo um papel na regulação do crescimento celular envolvendo a hepatite C⁵. No início dos anos 2000, a NS5A teve sua função amplamente descrita na literatura⁶, inclusive como um alvo para desenvolvimento de medicamentos para o tratamento do HCV.

⁵ Ghosh, et al. Hepatitis C vírus NS5A protein modulates cell cycle regulatory genes and promotes cell growth. *Journal of General Virology* 80(5):1179–83, 1999.

⁶ (i) Tan & Katze. How hepatitis C virus counteracts the interferon response: the jury is still out on NS5A. *Virology* 284(1):1-12, 2001. (ii) Park, et al. Hepatitis C Virus NS5A Protein Modulates c-Jun N-terminal Kinase

A estrutura cristalina de vários domínios da NS5A também foi estudada e determinada, resultando em uma série de publicações científicas⁷. Estudos com diversos inibidores de NS5A de uma biblioteca de compostos relatando seus mecanismos de ação foram reportados em Targett-Adams et al (2011), publicado em 20 de abril de 2011⁸.

Entre 2007 e 2010, foram publicados vários documentos de patentes descrevendo inibidores de NS5A. Dentre outros, WO2008144380 (sem correspondente brasileiro), WO2008021928 (sem correspondente brasileiro), WO2008021927 (PI0716483-1), WO2008021936 (sem correspondente brasileiro) e WO2009102568 (PI0908456-8) descreveram inibidores policíclicos de NS5A. Os WO2010065681 (sem correspondente brasileiro), WO2010065668 (sem correspondente brasileiro) e WO2010065674 (sem correspondente brasileiro) descreveram inibidores NS5A do HCV com grupamentos tricíclicos fundidos, bem como revelaram substâncias heterocíclicas, contendo compostos imidazólicos.

Entre os pedidos de patente citados, o WO2008021927 (PI0716483-1), com data de publicação em 21 de fevereiro de 2008, descreve o composto daclatasvir, um inibidor da NS5A tal como os compostos ora reivindicados que na época foi identificado como o mais potente inibidor NS5A⁹. O composto daclatasvir (BMS-790052) está representado na figura 2.

through Interaction with Tumor Necrosis Factor Receptor-associated Factor 2, *Journal of Biological Chemistry* 278(33): 30711–18, 2003.

⁷ (i) Tellinghuisen, et al. Structure of the zinc-binding domain of an essential component of the hepatitis C viral replicase. *Nature* 435(7040) 374–379, 2005. (ii) Love et al. Crystal Structure of a Novel Dimeric Form of NS5A Domain I Protein From Hepatitis C Virus *Journal of Virology*: 83(9) 4395–403, 2009.

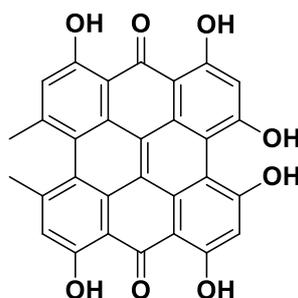
⁸ Targett-Adams et al. Small molecules targeting Hepatitis C Virus-encoded NS5A cause subcellular redistribution of their target: Insights into compound modes of action. *Journal of Virology*, 85(13): 6353–68, 2011. Epub 2011 Apr 20.

⁹ Fridell, et al. Distinct functions of NS5A in Hepatitis C Virus RNA Replication Uncovered by Studies with the NS5A Inhibitor BMS-790052. *Journal of Virology*, 85(14): 7312–20, 2011. Epub 2011 May 18.



Figura 2: Estrutura do daclatasvir, um composto inibidor da NS5A descrito no estado da técnica (WO2008021927) e utilizado no tratamento da hepatite C.

Os **compostos policíclicos** são conhecidos há décadas por possuírem uma ampla variedade de atividades biológicas. Por exemplo, a potente atividade antiviral da substância fotossensibilizadora denominada hipericina (figura 3), que é um composto policíclico, é descrita no estado da técnica desde pelo menos 1994¹⁰.



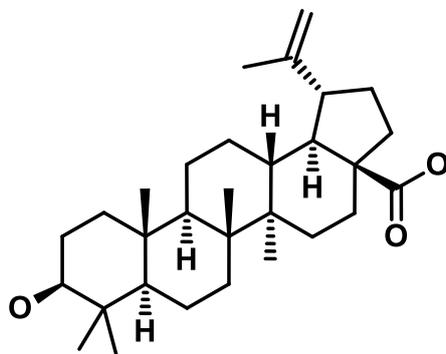
Hipericina

Figura 3: Estrutura da hipericina, composto policíclico descrito no estado da técnica

Estruturas pentacíclicas, tais como triterpenos, também são conhecidas por terem um amplo espectro de atividades biológicas. A propriedade antiviral de um desses

¹⁰ Carpenter, et al. Chemiluminescent activation of the antiviral activity of hypericin: a molecular flashlight. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 91:12273–77, 1994.

triterpenos, o ácido betulínico (figura 4), foi confirmada em ensaios clínicos cujos resultados foram publicados em 1996¹¹, compondo o estado da técnica.



Ácido betulínico

Figura 4: Estrutura do ácido betulínico, um composto com estrutura pentacíclica com propriedade antiviral descrita no estado da técnica

Medicamentos contendo **imidazol** são conhecidos por terem um amplo espectro de ação devido às suas propriedades físico-química para interação com biomoléculas. O imidazol é um grupamento orgânico com a fórmula molecular $(CH)_2N(NH)CH$, é um composto heterocíclico não-aromático, classificado como um diazol e como um alcalóide. Imidazóis são grupamentos químicos presentes em grande número de substâncias naturais, como a purina, histamina e histidina. No século XIX, o imidazol começou a ser sintetizado industrialmente e vários derivados foram descobertos.

Devido às suas propriedades físico-químicas, o imidazol é amplamente utilizado no desenvolvimento de fármacos. Imidazol e seus derivados são relatados como fisiologicamente e farmacologicamente ativos para serem aplicados no tratamento de várias doenças. A literatura relata atividades do imidazol como: anticâncer, anticoagulante, anti-

¹¹ (i) Evers, M. et al. Betulinic Acid Derivatives: A New Class of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Specific Inhibitors with a New Mode of Action. J. Med. Chem. 39, 5, 1056-1068, 1996. (ii) Identificador NCT00346502 (clinicaltrials.gov).

inflamatório, antibacteriano, antifúngico, antiviral, antituberculoso, antidiabético e antimalárico¹².

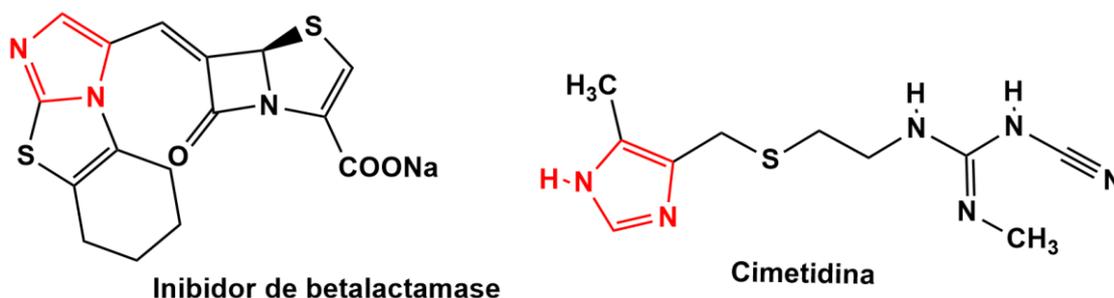


Figura 5: Inibidor de betalactamase com anel imidazólico fundido em um anel tricíclico e a cimetidina antagonista imidazólico do receptor H₂ (anel imidazólico em vermelho).

A estratégia de usar **porções proteicas ou aminoácidos**, por suas propriedades físico-químicas, é amplamente utilizada no planejamento de novos compostos, como no caso do velpatasvir - uma vez que a porção proteica não parece ser crucial para a potência do composto, ao contrário do grupo policíclico, que é indispensável.

Pelos aspectos farmacodinâmicos, os aminoácidos possuem heteroátomos que podem interagir com alvos biológicos por diferentes interações hidrofílicas e hidrofóbicas, sendo utilizados aminoácidos essenciais e não-essenciais, e ainda, aminoácidos não usuais¹³. Há ainda exemplos de estudos da capacidade de complexação dos aminoácidos com alvos biológicos, como metaloenzima¹⁴. Os aminoácidos ou cadeias peptídicas são também bastante explorados no planejamento de fármacos para otimização de

¹² (i) K. Shalini, et al. Imidazole and its biological activities. Der Chemica Sinica 1(3): 36–47, 2010. (ii) Narasimhan, et al, Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium. Medicinal Chemistry Research 20:1119–11140, 2011. First Online: 06 November 2010.

¹³ Blaskovich. Unusual Amino Acids in Medicinal Chemistry. J. Med. Chem. 59, 10807–10836, 2016.

¹⁴ Cushman, et al. Design of potent competitive inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Carboxyalkanoyl and mercaptoalkanoyl amino acids. Biochemistry, 16(25), 5484-5491, 1977.

propriedades farmacocinéticas, adequando a solubilidade, absorção e/ou estabilidade de compostos bioativos¹⁵.

Compostos cíclicos aromáticos possuem alta lipofilicidade, podendo resultar em baixa biodisponibilidade oral. Nesse sentido, a derivatização com aminoácidos aumenta a polaridade do composto melhorando seu perfil farmacocinético. Um exemplo do uso de aminoácidos na melhora das propriedades farmacocinéticas de compostos, consiste na derivatização do resveratrol (conforme a figura 6), aumentando a solubilidade, absorção e a estabilização da molécula frente à metabolização¹⁶.

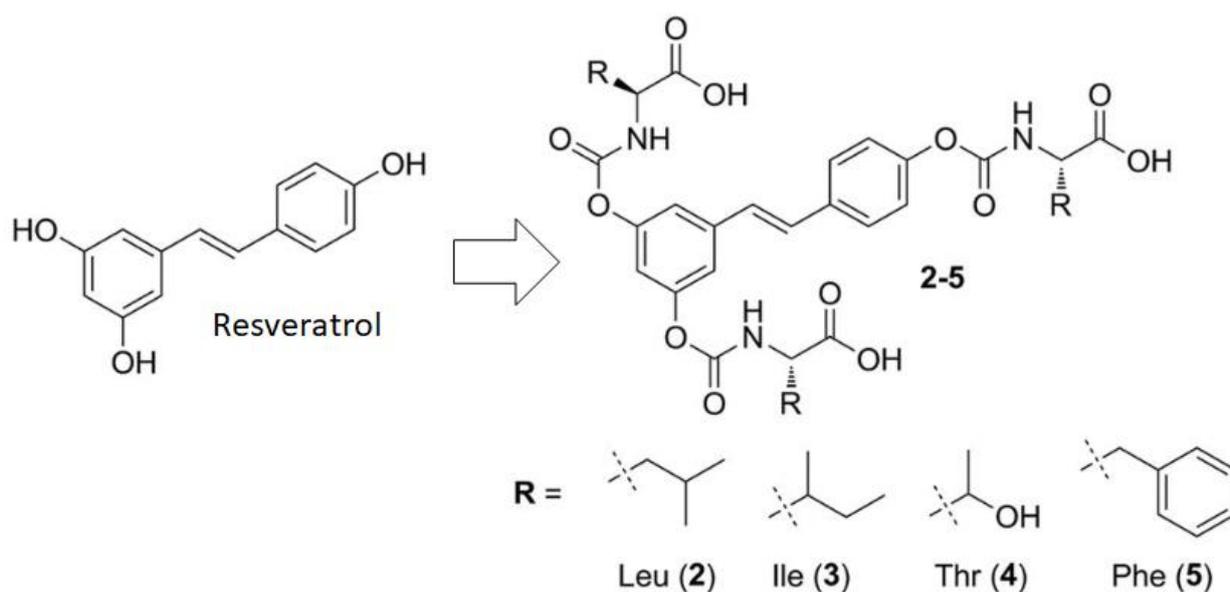


Figura 6: Derivados aminoácidos do resveratrol.

O artigo 11 da LPI estabelece o que constitui estado da técnica nos seguintes termos:

¹⁵ (i) Beauchamp, et al. Amino acid prodrugs for oral delivery: challenges and opportunities. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 3(3), 157-164, 1992. (ii) Vale, et al. Amino Acids in the Development of Prodrugs. *Molecules*. 23(9): 2318, 2018.

¹⁶ Mattarei, et al. Amino Acid Carbamates As Prodrugs Of Resveratrol. *Scientific Reports* 5, 15216, 2015.



Art. 11. § 1º. O estado da técnica é constituído por tudo aquilo tornado acessível ao público antes da data de depósito do pedido de patente, por descrição escrita ou oral, por uso ou qualquer outro meio, no Brasil ou no exterior, ressalvado o disposto nos arts. 12, 16 e 17.

Resta evidente, portanto, que **o estado da técnica na época do depósito do pedido de patente já era constituído de todo o conteúdo descrito no pedido de patente em exame, ou seja, compostos pentacíclicos com anel imidazólico, inibidor da proteína NS5A usados para tratar o HCV.**

IV. DA AUSÊNCIA DO CUMPRIMENTO DOS REQUISITOS E CONDIÇÕES DE PATENTEABILIDADE

IV.1 Das anterioridades

Os seguintes documentos apresentados são apresentados como anterioridades:

D1: Base de dados PubChem de fevereiro de 2011 divulgando o composto velpatasvir.

D2: WO2010/132601, intitulado “Antiviral compounds”, depositado pela Gilead Sciences, Inc. e publicado em 18 de novembro 2010.

D3: WO2010/111534, intitulado “Fused ring inhibitors of Hepatitis C”, depositado pela Presidio Pharmaceuticals, Inc. e publicado em 30 de setembro de 2010.

D4: WO2005/082880, intitulado “Dibenzochromene derivatives and their use as ER β selective ligands”, depositado por Wyeth e publicado em 9 de setembro de 2005.

D5: WO2009/102325, intitulado “Imidazolyl biphenyl imidazole as hepatitis C inhibitors”, depositado pela Bristol-Myers Squibb Company e publicado em 20 de agosto de 2009.

IV.2 Da falta de novidade (reivindicações 1 e 9)

A estrutura do composto velpatasvir está descrita na base de dados PubChem desde 19 de novembro de 2009 (D1), portanto anteriormente à data de prioridade do pedido de patente ora em tela que é 16 de novembro de 2011 e à data de depósito que é 16 de novembro de 2012.

O PubChem é uma base de dados aberta, que fornece informações gratuitas de compostos químicos para fins biomédicos, mantida pelo National Institutes of Health - NIH (Institutos Nacionais de Saúde, tradução própria) dos Estados Unidos. O anexo 1 (D1) traz a tela relativa ao composto velpatasvir.

A identificação da estrutura do velpatasvir ocorreu inicialmente através de busca no banco de informações públicas do Instituto de Bioinformática Europeu (Chemical Entities of Biological Interest - ChEBI), que resultou na identificação do composto CHEBI:133009. Essa identificação foi então pesquisada na base de dados para estruturas químicas (PubChem), onde se encontra a informação de que o composto CHEBI:133009 foi inicialmente sintetizado em 2009, possuindo a estrutura química do composto hoje conhecido como velpatasvir. A figura abaixo (Figura 7) apresenta a estrutura do composto tal como apresentado em D1, em comparação com a estrutura do composto apresentada na reivindicação 9 do pedido de patente em análise já apresentada na Figura 1 e aqui reproduzida novamente para facilitar a comparação.

1 2D Structure

A two-dimensional representation of the compound

Download

Get Image

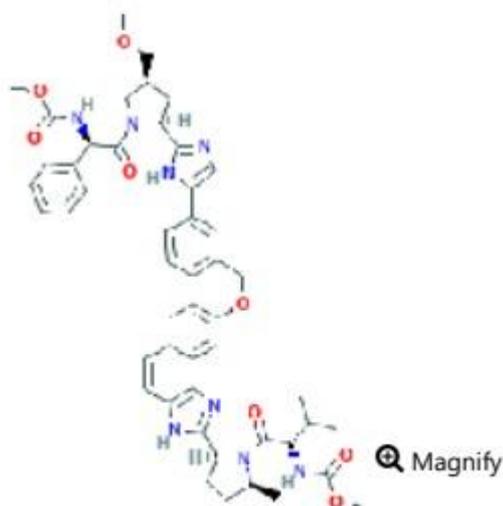


Figura 7: Estrutura do composto velpatasvir apresentada em D1

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é:

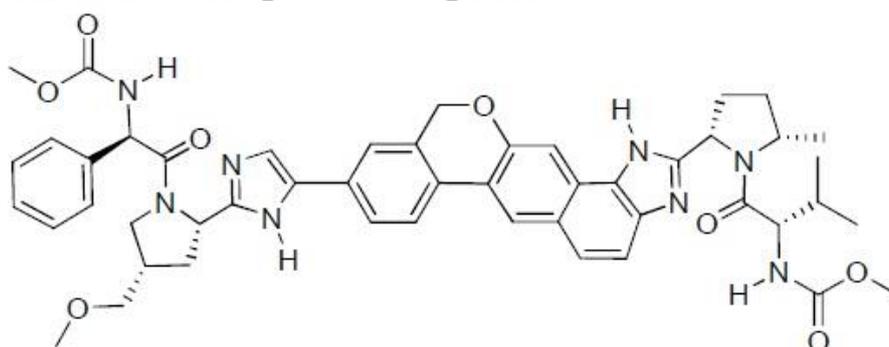


Figura 8: Estrutura do velpatasvir, descrito na reivindicação 9 do pedido de patente BR112013012091-6

Dessa forma, a estrutura do composto contido na reivindicação 9 (e juntamente com outros na reivindicação 1) já estava descrita no estado da técnica desde 19 de novembro

de 2009, data da primeira versão da página¹⁷. Pode-se atualmente notar que, a partir dos novos registros, a data da primeira versão da página CHEBI:133009, referente ao velpatasvir, foi removida por atualizações. Contudo, isso não muda o fato de que o composto foi divulgado ao público no CHEBI e no Pubmed antes da data de prioridade do pedido de patente em exame.

A LPI determina que:

Art. 8º É patenteável a invenção que atenda aos requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial.

Art. 11. A invenção e o modelo de utilidade são considerados novos quando não compreendidos no estado da técnica.

§ 1º O estado da técnica é constituído por tudo aquilo tornado acessível ao público antes da data de depósito do pedido de patente, por descrição escrita ou oral, por uso ou qualquer outro meio, no Brasil ou no exterior, ressalvado o disposto nos arts. 12, 16 e 17.

Portanto, a reivindicação 9 e a parte da reivindicação 1 que se refere ao mesmo composto **não cumprem o requisito de novidade e devem ser indeferidas.**

IV.3 Da falta de atividade inventiva (reivindicações 1 a 25)

Segundo o artigo 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.

¹⁷ Documento originalmente obtido em (Exhibit 3): https://www.patentoppositions.org/en/drugs/velpatasvir/patent_oppositions/5a166d11fb16402460000000



Todas as reivindicações do pedido de patente ora em análise decorrem de maneira evidente do estado da técnica descrito acima. Os argumentos específicos serão apresentados abaixo em três blocos: o primeiro relacionado aos compostos contidos nas reivindicações 1 a 17, o segundo relacionado às composições farmacêuticas contidas nas reivindicações 19 a 21 e 23 e o terceiro relacionado às reivindicações 18, 22 e 24 que tratam do uso.

IV.3.a Reivindicações 1 a 17 - Compostos

Os 16 compostos reivindicados no presente pedido de patente são compostos policíclicos contendo imidazol com atividade antiviral para o tratamento do HCV. São compostos muito parecidos com uma estrutura central (pentacíclico com anel imidazólico), que é a responsável pela atividade antiviral. As porções peptídicas (à direita e à esquerda), que possuem pequenas variações entre os compostos, não são relevantes para a sua atividade. Como visto na descrição do estado da técnica acima, compostos policíclicos contendo imidazol com atividade antiviral para o tratamento do HCV já estão amplamente descritos no estado da técnica e, portanto, não possuem atividade inventiva.

Mais especificamente, o pedido de patente WO2010132601 (BRPI1010795, BR122014013631, BR122014012810) (**D2**), intitulado “*antiviral compounds*” e publicado em 18 de novembro de 2010, descreve compostos policíclicos contendo imidazol e composições para o tratamento do HCV. Por exemplo, entre as atividades descritas em D2 para o derivado KC1 está a extraordinária potência para atividade anti-HCV ($EC_{50} = 0,0044$ nM, D2, WO2010/132601, página 965, linha 3). Um exemplo representativo desta classe é retratada nas estruturas KC1 e KC2 a seguir (página 911 do WO2010/132601):

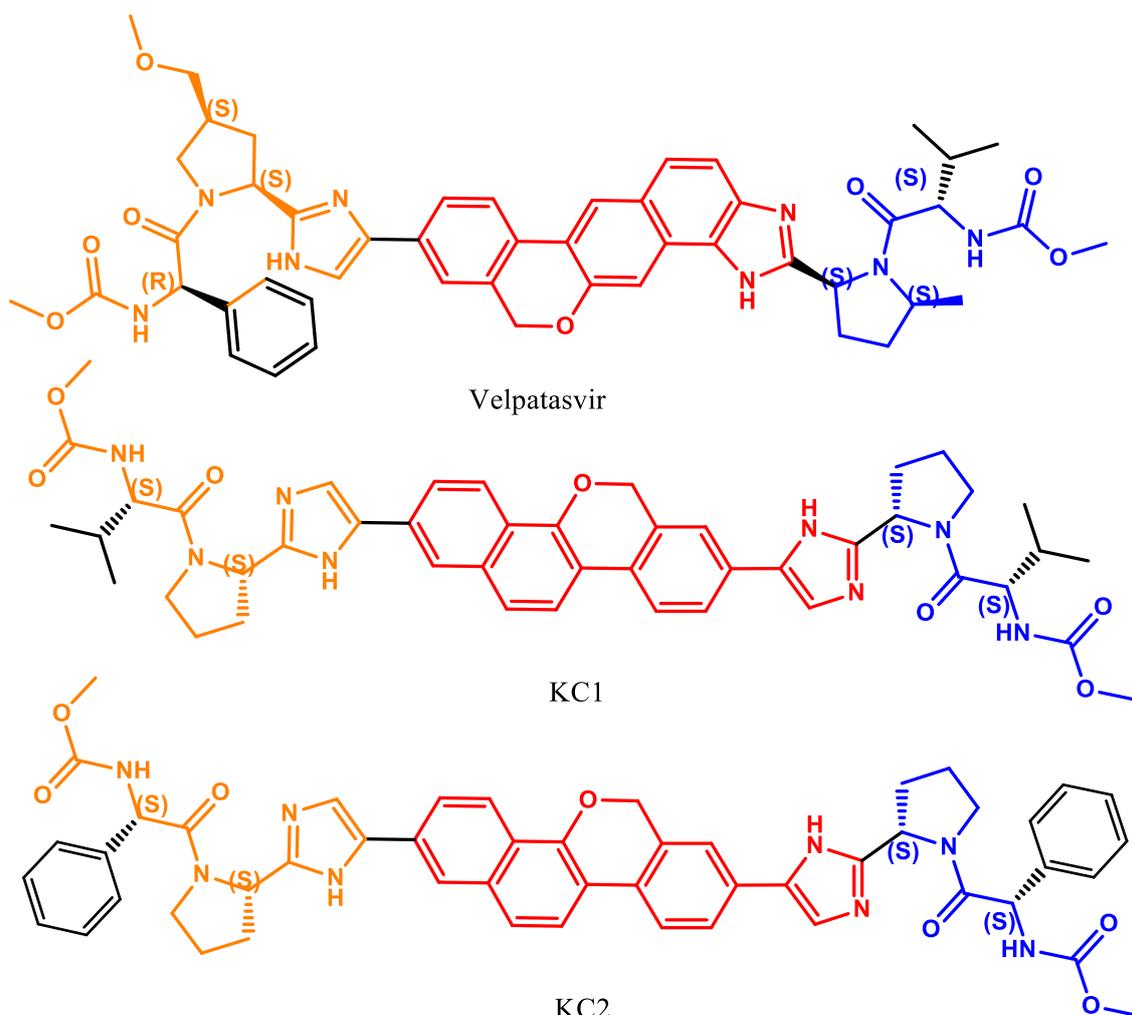


Figura 8: Comparação entre estrutura dos compostos KC1 e KC2 presentes no WO2010/132601 (D2) e estrutura do composto velpatasvir contido na reivindicação 9 do pedido de patente em exame.

As estruturas KC1 e KC2 presentes em D2 são estruturalmente similares à estrutura do velpatasvir descrito na reivindicação 9, uma vez que possuem um centro policíclico ligado a anéis imidazólicos, substituídos por cadeias peptídicas. Na figura 8, é possível ver, em vermelho, os núcleos policíclicos contendo o anel imidazólico em sua extremidade direita, a única diferença consiste em o anel imidazólico estar fusionado ao núcleo policíclico no caso do velpatasvir.



Na extremidade à direita e à esquerda do núcleo policíclico há cadeias peptídicas destacadas na figura em azul e laranja, respectivamente. No que se refere à cadeia peptídica, o velpatasvir possui adicionalmente uma fenila (destacado em preto na figura 8) na cadeia peptídica à esquerda do grupamento pentacíclico, com um grupo metoximetila ligado ao anel pirrolidina (destacado em laranja na figura 8). Enquanto o composto KC1 possui um grupo isopropílico (destacado em preto na figura 8), na cadeia lateral peptídica à esquerda. O derivado KC2 também possui o mesmo arcabouço estrutural que o velpatasvir, com fenilas na cadeia peptídica lateral à esquerda (em preto na figura 8), uma possível substituição de valinas por fenilalaninas na etapa sintética ($EC_{50} = 0,0275$ nM, D2 WO2010/132601, página 972, linha 5).

A diferença entre KC1 e velpatasvir consiste na fusão do núcleo tetrazólico ao centro policíclico, resultando no *5H*-dibenzo[e,g]cromeno no velpatasvir no núcleo *6H*-dibenzo[c,h]cromeno no KC1. Essas são estruturas congêneres, com características físico-químicas semelhantes, com potencialidades similares para interação com o receptor. Um especialista na técnica seria impelido em fazer essas modificações, tendo em vista que a restrição conformacional resultante da fusão do anel imidazólico ao núcleo policíclico, e o aumento da lipofilicidade, poderia implicar no ganho de potência tendo em vista aos fatores entrópicos adicionais¹⁸, traduzido nas altas potências apresentadas por todos os três compostos.

Assim, os grupamentos farmacofóricos do velpatasvir e dos derivados KC1 e KC2 são similares, pois os padrões de aminoácidos das estruturas são semelhantes, não demonstrando haver efeitos adicionais entre o estado da técnica e o velpatasvir.

¹⁸ (i) Ferguson, J.: The use of chemical potentials as indices of toxicity. Proc. Royal. SOC. London. (Biol.), 127, 387404, 1939. (ii) Ferguson, J.: Relations between thermodynamic indices of narcotic potency and the molecular structure of narcotics. In: Colloques Internationaux du Centre National de la Recherche Scientifique. XXVI. Mecanisme de la Narcose. Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 25-39, 1951. (iii) Hansch, C. & A. Leo: Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology. John Wiley & Sons, New York, 1979. (iv) Parker, M. A.; Kurrasch D. M.; Nichols D. E. The role of lipophilicity in determining binding affinity and functional activity for 5-HT_{2A} receptor ligands. Bioorg Med Chem;16(8):4661-9, 2008.



A estrutura KC3 também descrita em D2 ($EC_{50} = 0,0083$ nM, D2, WO2010/132601, página 974, linha 1), por sua vez, exibe uma substituição da cadeia peptídica idêntica ao velpatasvir, apresentando um derivado fenil no lado esquerdo da cadeia peptídica e um isopropiril no lado direito da cadeia (estruturas destacadas em preto do lado esquerdo e direito respectivamente na figura 9). A molécula KC3 apresenta, no núcleo de anéis policíclicos (em vermelho na figura 9), um fenilnaftaleno em vez de um dibenzocromeno. Um especialista na técnica seria impelido a realizar modificações no núcleo policíclico com objetivo de otimizar os resultados do composto¹⁹, conforme pontilhado. A fusão dos anéis naftaleno e fenila, utilizando oxigênio e um metileno para a construção do núcleo policíclico como no velpatasvir, é um artifício de restrição conformacional conhecido na técnica²⁰.

¹⁹ (i) Abraham, M. H., G. S. Whiting, Y. Alarie, J. J. Morris, P. J. Taylor, R. M. Doherty, R. W. Taft & G. D. Nielsen: Hydrogen bonding 12. A new QSAR for upper respiratory tract irritation by air-borne chemicals in mice. @ant. Struct-Act. Relat., 9,6-10, 1990. (ii) Kubinyi H. Lipophilicity and drug activity. Prog Drug Res.; 23:97-198, 1979. (iii) Pires J. R., Saito C., Gomes S.L., Giesbrecht A. M., Amaral A. T. Investigation of 5-nitrofurán derivatives: synthesis, antibacterial activity, and quantitative structure-activity relationships. J Med Chem; 44(22): 3673-81, 2001. (iv) van De Waterbeemd, H. The History of Drug Research: From Hansch to the Present. Quant. Struct.-Act. Relat., 11: 200-204, 1992. (v) Hansch, A. Leo, and D. Hoekman. Exploring QSAR: Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. American Chemical Society. *J. Med. Chem.*, 39, 5, 1189-1190, 1996.

²⁰ Fang Z, Song Y, Zhan P, Zhang Q, Liu X. Conformational restriction: an effective tactic in 'follow-on'-based drug Discovery. Future Med Chem.; 6(8):885-901, 2014.

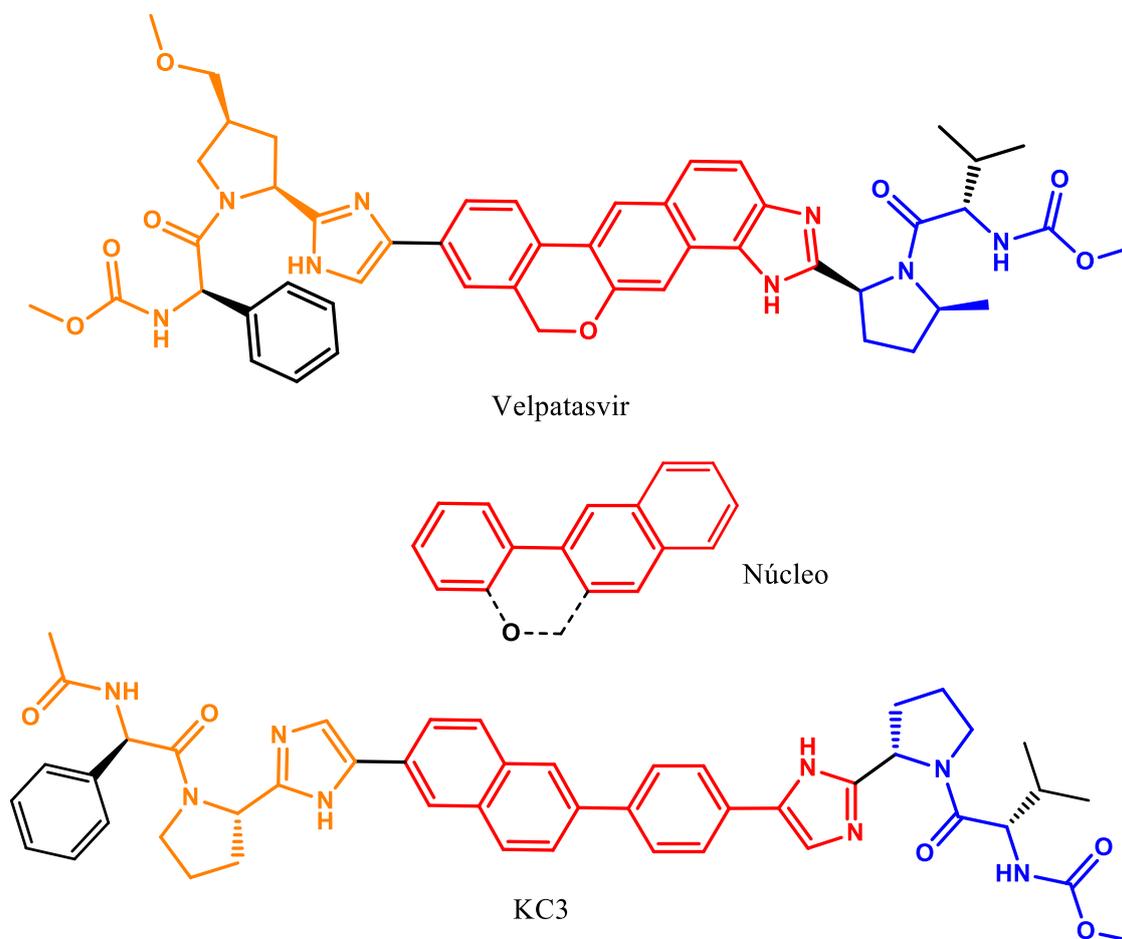


Figura 9: Comparação do núcleo aromático central e das cadeias peptídicas do velpatasvir (reivindicação 9 do pedido de patente em análise) e do KC3 presente no WO2010/132601 (D2)

A descrição de WO2010/132601 (**D2**) apresenta a potência para vários derivados com estruturas similares ao velpatasvir. O estudo da relação estrutura-atividade desse conjunto de composto usando as mesmas cadeias peptídicas laterais, permite inferir que as modificações planejadas em favor do aumento do tamanho e lipofilicidade do núcleo policíclico, com a diminuição da liberdade conformacional, reflete no aumento das potências dos compostos. Estes dados são indicativos que a potência é aumentada quando a estrutura do núcleo é mais lipofílica, ou seja, com mais anéis fundidos e com anéis imidazólicos ligados ao núcleo.

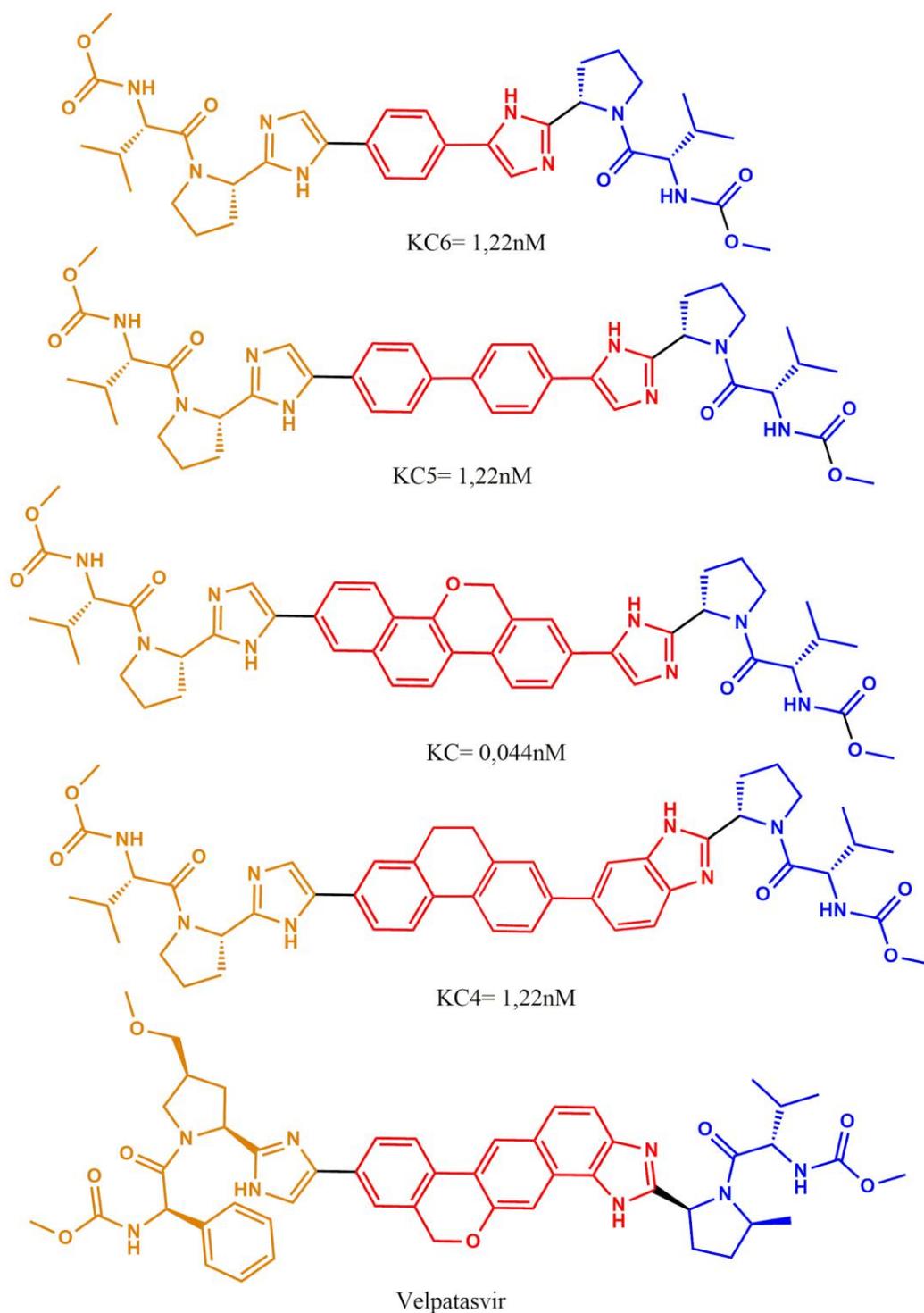


Figura 10: Comparação entre compostos com núcleo policíclicos descritos em D2 e o composto velpatasvir descrito na reivindicação 9.



A tendência de aumento da potência demonstra a vantagem da fusão de anéis no núcleo, principalmente a fusão do anel imidazólico na extremidade direita do núcleo policíclico, exibindo a esperada melhoria da potência (figura 10). Assim, é óbvio para um técnico no assunto modificar o padrão policíclico do dibenzocromeno do KC para o derivado que possui um anel imidazólico fusionado, tal como o velpatasvir.

Dessa forma, é possível afirmar que **WO2010/132601 (D2) antecipa estruturas com núcleo de anel policíclico, mais particularmente um anel tetracíclico, exibindo potência promissora.** A vantagem de planejar a fusão de anéis para aumentar a potência já é conhecida em química medicinal por motivos entálpicos (interações lipofílicas, interações do tipo π -stacking, interações dos tipos T -stacking e interações de transferência de carga), mas sobretudo entrópicos²¹ e, portanto, não possui atividade inventiva.

Substituições no anel de pirrolidina, como encontradas no velpatasvir, também foram descritas em WO2010/132601 (D2) (destacado em verde à esquerda e em azul à direita na figura 11). Substituições de radicais alquila como as **substituições por metilas são feitas rotineiramente em anéis heterocíclicos para avaliar o efeito na atividade.** Além disso, a substituição metoximetilada como encontrada no velpatasvir no anel de pirrolidina já tinha sido explorada em D2. O exemplo do composto GZ (figura 11) mostra uma substituição por metoximetila em verde (WO2010/132601, página 801).

²¹ (i) Barreiro, E. J., Fraga, C. A. M., Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos, 2. Ed., Porto Alegre: Artmed Editora, 2008. (ii) Wermuth, C. G., The Practice of Medicinal Chemistry, New York: Academic Press, 2008. (iii) Lemke, T. L.; Williams, D.A. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. Lippincott Williams & Wilks, 6.th 2293p.

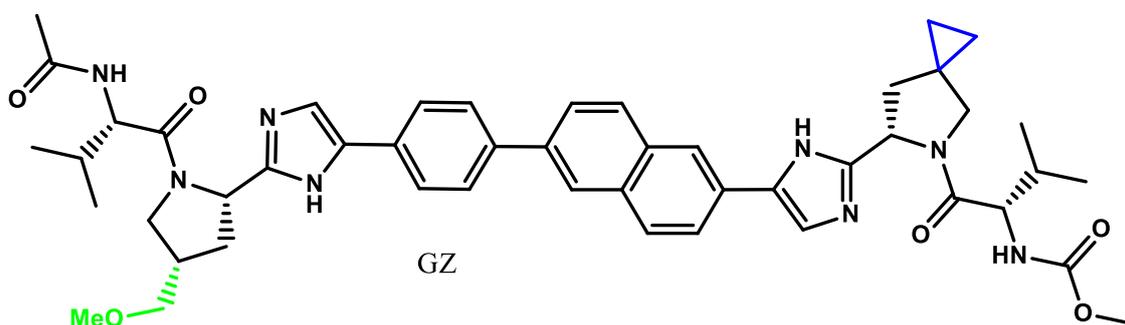


Figura 11: Composto GZ do WO 2010/132601 (D2), com substituições no anel pirrolidina marcadas em verde e em azul

Contudo, uma pessoa habilitada na arte levaria a cabo modificações dos compostos divulgados para chegar à estrutura do velpatasvir. Os exemplos do próprio WO2010/132601 (**D2**) proporcionam a motivação e o ensinamento adequados, a partir da estrutura-atividade, para tais **modificações no anel central e fusão do anel de imidazol no núcleo central, especialmente no lado direito do núcleo policíclico**. A **variação nas cadeias laterais peptídicas** não é mais que um desenvolvimento de rotina, **uma preparação corriqueira** exploradas pelos químicos medicinais. **As modificações são óbvias para um especialista no estado da arte, carecendo de atividade inventiva.**

Ademais, o WO2010/111534 (**D3**), intitulado “Inibidores de anel fundido da hepatite C” publicado em 30 de setembro de 2010, descreve compostos úteis para o tratamento do HCV, particularmente pela inibição da proteína NS5A. Esse documento descreve compostos policíclicos, entre os quais é importante destacar dois compostos [compostos 102 e 103, p. 154] que possuem o núcleo pentacíclico como o velpatasvir.

Como se vê na figura 12, **o composto 102 possui um núcleo pentacíclico como o velpatasvir**. A diferença é o arranjo dos anéis do núcleo, portanto **são derivados quimicamente congêneres**. O composto 102 possui um dihidrocromenonaftoimidazol, enquanto o velpatasvir possui dihidroisocromenonaftoimidazol. É esperado que compostos



químicos congêneres **apresentem semelhantes atividades biológicas**²². O composto 102 possui seu núcleo pentacíclico ligado ao anel imidazólico na cadeia lateral peptídica esquerda, por sua vez as duas cadeias terminam com a porção peptídica do tipo isobutila.

D3 apresenta ainda diversas modificações nas cadeias peptídicas, incluindo modificações semelhantes ao velpatasvir. O composto 15 da figura 12 apresenta um fragmento isopropila na subunidade peptídica da esquerda e um fragmento fenila na direita, mostrando que são modificações óbvias na construção de uma série congênere.

²² (i) Barreiro, E. J., Fraga, C. A. M., Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos, 2. Ed., Porto Alegre: Artmed Editora, 2008. (ii) Wermuth, C. G., The Practice of Medicinal Chemistry, New York: Academic Press, 2008. (iii) Lemke, T. L.; Williams, D.A. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. Lippincott Williams & Wilks, 6.th 2293p.

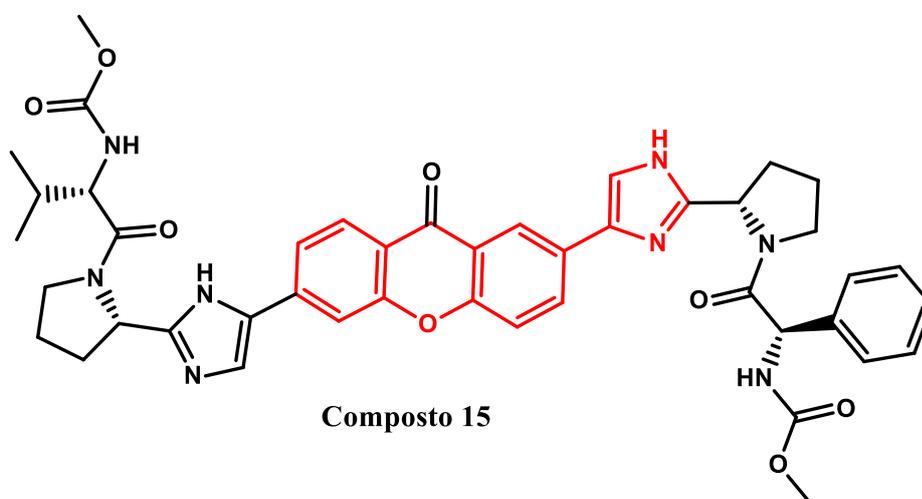
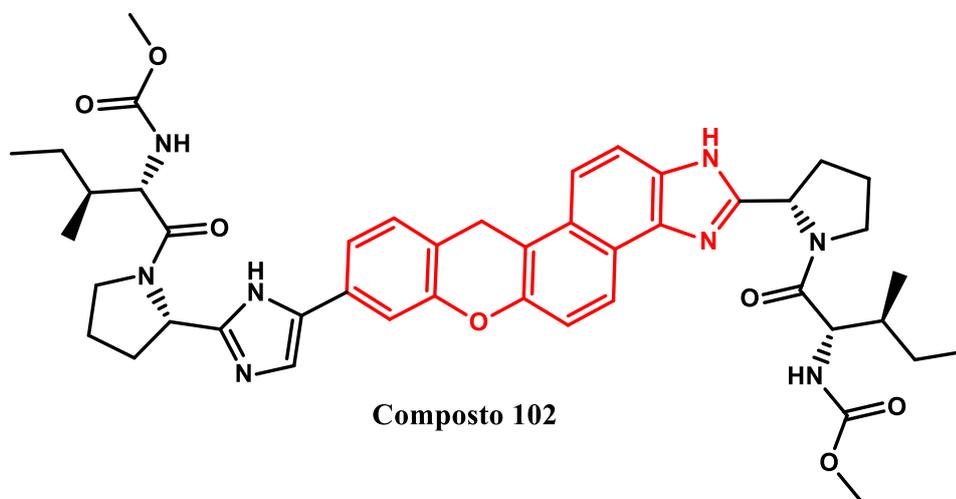
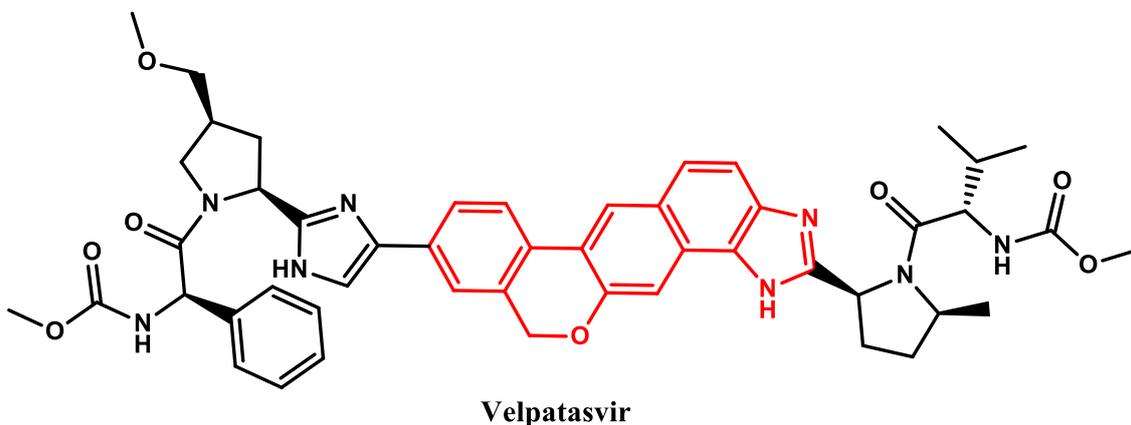


Figura 12: Compostos 102 e 15 descritos em WO 2010/111534 (D3) com anéis policíclicos em vermelho, em comparação com velpatasvir (reivindicação 9 do pedido de patente em exame)

Por sua vez, o WO2005/082880 (**D4**), intitulado “Derivados de dibenzocromeno e sua utilização como ligantes seletivos para receptores de estradiol (ER)”, publicado em 9 de setembro de 2005, divulga compostos com um núcleo policíclico. D4 divulga e reivindica compostos com a estrutura representada na figura 13.

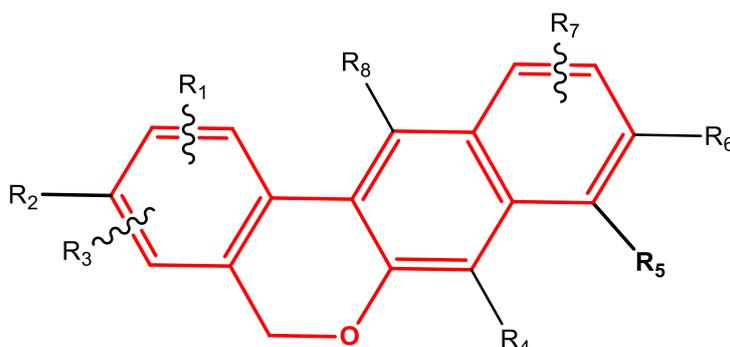


Figura 13: Estrutura dos compostos presentes em WO 2005/082880 (D4)

Esses derivados apresentam estrutura cíclica similar ao velpatasvir, contendo o mesmo núcleo policíclico. Quanto ao uso, os derivados apresentam ação antioxidante úteis para a inibição de radicais livres que envolvem doenças como hepatites agudas e crônicas [WO 2005/082880, página 9-10].

Baseado no estudo da relação estrutura-atividade discutido anteriormente que envolve núcleos policíclicos e a fusão de anéis imidazólicos divulgados em WO2010/132601 (**D2**); o anel pentacíclico que contém a subunidade imidazólica presente em WO2010/111534 (**D3**); e ainda o núcleo dibenzocromeno conhecido por suas propriedades farmacológicas conforme WO 2005/082880 (**D4**), é possível inferir que é óbvio para um especialista em química medicinal realizar modificações ao motivo dibenzocromeno a fim de obter a estrutura do velpatasvir.

Assim, a reivindicação 9 que trata do composto velpatasvir é óbvia para um técnico no assunto à luz das divulgações contidas em WO 2005/082880 (D4),

analisadas em combinação com WO 2010/132601 (D2) e WO 2010/111534 (D3).
Portanto, carece de atividade inventiva.

Por fim, o WO2009/102325 (D5) intitulado “Imidazolyl biphenyl imidazoles as hepatitis C virus”, publicado em 20 de agosto de 2009, também revela com subunidade bifênica central contendo anéis imidazólicos.

Esse documento divulga vários derivados contendo estruturas imidazólicas, seus sais ou composições farmacologicamente aceitáveis para o tratamento do VHC [Figura 14, WO 2009/102325, páginas 1-29]. O composto M151 apresenta semelhança estrutural com o velpatasvir (D5, WO 2009/102325, página 646), sua estrutura está representada na figura 14:

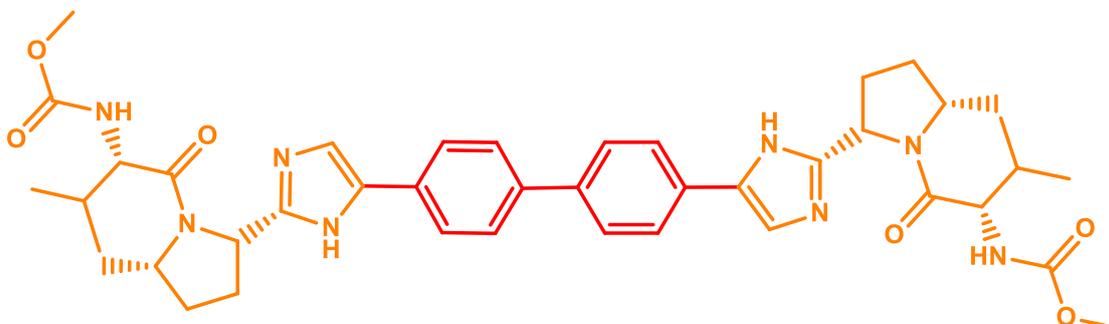


Figura 14: Composto M151 de WO 2009/102325 (D5), com subunidade bifênica central (em vermelho)

A estrutura do Composto M151 tem a subunidade bifênica como o núcleo central em vez de um núcleo policíclico. Além disso, apresenta dois anéis imidazólicos periféricos, um de cada lado. Estes anéis periféricos são substituídos por duas cadeias laterais peptídicas que são muito semelhantes às encontradas na estrutura do velpatasvir. As partes comuns da cadeia lateral do peptídeo foram marcadas em laranja.

Nesse sentido, é importante destacar que WO2009/102325 (D5) possui substituições na cadeia peptídica por subunidades isopropila e fenila exatamente iguais ao velpatasvir, demonstrando a obviedade para um técnico no assunto dessas estruturas

baseadas em aminoácidos (valinas e fenilalaninas). Assim, pelos dados apresentados até aqui, as cadeias peptídicas parecem ter contribuição menos efetiva com a potência dos compostos, possivelmente atuando na modificação no perfil farmacocinético, que não é apresentado como um efeito técnico inesperado no documento original.

Outro composto importante para o tratamento do HCV que possui o núcleo bifênica central é o daclatasvir representado na figura 15 e reivindicado em WO2009/102325 (**D5**).

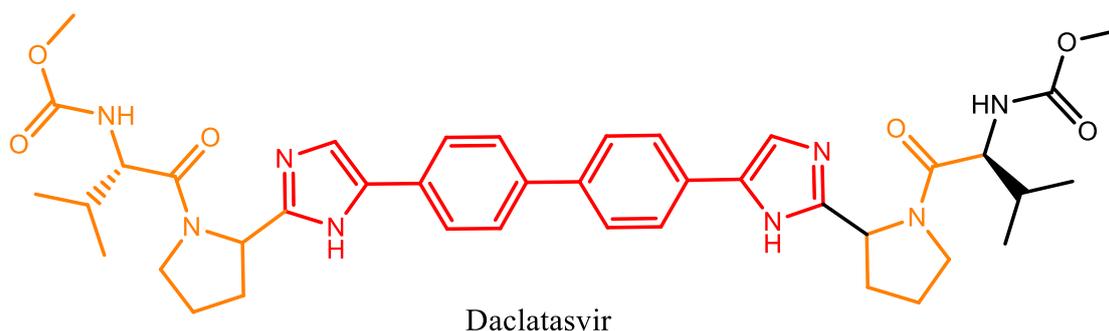


Figura 15: Daclatasvir, reivindicado pelo pedido de patente WO 2009/102325

Portanto, baseado nas estruturas químicas dos compostos presentes em **D2-D5**, envolvendo diferentes núcleos policíclicos fundidos, fica óbvio para um especialista no estado da arte dessa área de compostos, a modificação do núcleo central, bifênica, pelo núcleo policíclico presente do velpatasvir.

IV.3.b Reivindicações 19 a 21 e 23 - Composição farmacêutica

O documento WO2010/132601 (**D2**) reivindica o uso dos compostos divulgados, incluindo compostos policíclicos contendo anel imidazólico, como pró-fármaco ou um sal farmacologicamente aceitável [WO 2010/132601, página 2 e página 1086, reivindicação 161], composições farmacêuticas compreendendo os compostos divulgados e pelo menos um portador farmacologicamente aceitável [WO 2010/132601, páginas 21-28, página 1086,

reivindicação 162]. Portanto, as reivindicações atuais, tendo em vista o pedido WO 2010/132601 (BR1220140128100), são óbvias para um técnico no assunto e falta atividade inventiva.

O pedido de patente WO 2010/132601 **(D2)** divulga e reivindica tais composições farmacêuticas compreendendo ainda pelo menos um agente terapêutico adicional [WO 2010/132601, páginas 28–31 e página 1086, reivindicação 165]. A reivindicação 165 lista ainda esses agentes terapêuticos adicionais para tratamento do HCV, incluindo os inibidores da polimerase NS5B [WO 2010/132601, página 29 e página 1086, reivindicação 165].

Portanto, as reivindicações 19 a 21 e 23 do presente pedido são óbvias para uma pessoa qualificada na arte e falta atividade inventiva à luz do anterior divulgações de arte contidas no documento WO 2010/132601 **(D2)**.

IV.3.c Reivindicação 18, 22 e 24 – Uso

De forma geral, a legislação brasileira não prevê a concessão de patentes de uso, mas tão somente de produtos e processos (artigo 42, LPI). 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.

A reivindicação 18 reivindica:

18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser usado no tratamento de hepatite C.

Esse tipo de reivindicação não é passível de proteção patentária por falta de clareza, está em desacordo com o artigo 25 da LPI, porque o produto está sendo definido pelo seu uso e não por suas características técnicas, conforme as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente Bloco I, parágrafo 3.74.

A reivindicação 22 reivindica:

22. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizada por ser usada no tratamento de hepatite C.

Esse tipo de reivindicação não é passível de proteção patentária por falta de clareza, está em desacordo com o artigo 25 da LPI, porque a composição não está caracterizada por seus constituintes e sim pela sua aplicação, conforme as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco I, Parágrafos 3.04 a 3.09.

A reivindicação 24 reivindica:

24. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado por ser para preparação de um medicamento para tratamento de hepatite C.

De acordo com as diretrizes de exame da área química, esse tipo de reivindicação pode ser concedido. No entanto, entendemos que a lei de propriedade industrial (artigo 42) não inclui o uso entre os objetos passíveis de proteção patentária e, portanto, a reivindicação não deve ser concedida.

Desta forma, **as reivindicações 18, 22 e 24 não devem ser concedidas por tratarem de reivindicações de uso não prevista na legislação brasileira.**

IV.4 Reivindicação 1 e 25 - Falta de clareza e precisão

A reivindicação 1 termina com “ou um sal farmacêuticamente aceitável ou pró-fármaco destes.” O uso da expressão genérica “pró-fármacos” em reivindicações referentes a compostos não identifica os pró-fármacos do composto de forma clara e precisa. Desta forma, essa reivindicação não define de maneira clara e precisa a matéria reivindicada.

Em 18 de agosto de 2015, foi publicada alteração do quadro reivindicatório do pedido de patente. O primeiro quadro contava com 42 reivindicações. O novo quadro apresentou 25 reivindicações, no qual foi adicionada a reivindicação:

25. Invenção, em quaisquer formas de suas concretizações ou em qualquer categoria aplicável de reivindicação, por exemplo, produto ou processo ou uso, ou qualquer outro tipo de reivindicação englobada pela matéria inicialmente descrita, revelada ou ilustrada no pedido de patente.

Tal reivindicação foi inserida nesse segundo quadro reivindicatório, o que se coloca em desacordo com a legislação vigente no artigo 32º que declara que: “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.”

Além disso, essa reivindicação é muito abrangente, não define claramente o objetivo pretendido. Dessa forma, **tal reivindicação não pode ser concedida por falta de clareza e precisão, por ferir o preconizado no artigo 25 da LPI.**



V. DO PEDIDO

A partir do exposto, requerer-se:

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 **BR112013012091-6** em sua totalidade, uma vez que todas as reivindicações formuladas deixam de cumprir os requisitos e condições de patenteabilidade estabelecidos na LPI.

Nestes termos,

Pede Deferimento.

Rio de Janeiro, 10 de janeiro de 2020.

Carolinne Thays Scopel
CRF/RJ 20.318

Roberta Dorneles Ferreira da Costa Silva
CRF/RJ 21.051



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



Tiago Fernandes da Silva
CRF/RJ 17.868

Marcela Fogaça Vieira
OAB/SP 252.930

Pedro Villardi
CPF 122.590.317-30

LISTA DE DOCUMENTOS ANEXOS:

ANEXO 1: Base de dados PubChem de fevereiro de 2011 divulgando velpatasvir **(D1)**.

ANEXO 2: WO 2010/132601, intitulado “Antiviral compounds” arquivado pela Gilead Sciences, Inc. e publicado em 18 de novembro 2010 **(D2)**.

ANEXO 3: WO 2010/111534 intitulado “Fused ring inhibitors of Hepatitis C” apresentado pela Presidio Pharmaceuticals, Inc. e publicado em 30 de setembro de 2010 **(D3)**.

ANEXO 4: WO 2005/082880 intitulado “Dibenzochromene derivatives and their use as ER β selective ligands” arquivados por Wyeth e publicado em 9 de setembro de 2005 **(D4)**.

ANEXO 5: WO 2009/102325 intitulado “Imidazolyl biphenyl imidazole as hepatitis C inhibitors” apresentado pela Bristol-Myers Squibb Company e publicado em 20 de agosto de 2009 **(D5)**.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ANEXO 6: Estatuto Social da ABIA

ANEXO 7: Ata de eleição de Diretoria da ABIA

ANEXO 8: Procuração da ABIA

ANEXO 9: Estatuto Social da FOAESP

ANEXO 10: Ata de eleição de Diretoria da FOAESP

ANEXO 11: Procuração da FOAESP

ANEXO 12: Estatuto Social do Grupo Solidariedade é vida

ANEXO 13: Ata de eleição de Diretoria do Grupo Solidariedade é vida

ANEXO 14: Procuração do Grupo Solidariedade é vida

ANEXO 15: Estatuto Social da Fenafar

ANEXO 16: Ata de eleição de Diretoria da Fenafar

ANEXO 17: Procuração da Fenafar

ANEXO 18: Estatuto Social do Fórum ONG Aids RS

ANEXO 19: Ata de eleição de Diretoria do Fórum ONG Aids RS

ANEXO 20: Procuração do Fórum ONG Aids RS

ANEXO 21: Estatuto Social do GAPA/SP

ANEXO 22: Ata de eleição de Diretoria do GAPA/SP

ANEXO 23: Procuração do GAPA/SP

ANEXO 24: Estatuto Social do GIV

ANEXO 25: Ata de eleição de Diretoria do GIV

ANEXO 26: Procuração do GIV