



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ILUSTRÍSSIMA SENHORA DIRETORA DE PATENTES DO INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

Processo: PI0509595-6

Data de depósito: 03/05/2005

Prioridade Unionista: US 11/119,558 (02/05/2005); US 60/568,043 (04/05/2004); US 60/607,533 (07/09/2004)

Título: Processos para a preparação de cristais de forma A e de material de padrão C de bissulfato de atazanavir

Depositante: Bristol-Myers Squibb Company (US)

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

MANIFESTAÇÃO AO PARECER DO INPI

SOBRE PROCESSO ADMINISTRATIVO DE NULIDADE

Com base no artigo 53 da Lei nº 9.279/1996 – Lei da Propriedade Industrial (LPI), a requerente do Processo Administrativo de Nulidade vem, tempestivamente, manifestar-se sobre o parecer do INPI, no qual reforça a argumentação que motivou a interposição de nulidade administrativa e **reitera seu posicionamento quanto à nulidade da patente PI0509595-6** por contrariar os requisitos de patenteabilidade, especialmente a **atividade inventiva (artigos 8º e 13 da LPI)**.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA
INTERDISCIPLINAR DE AIDS

I. DA LEGITIMIDADE E TEMPESTIVIDADE

Como já devidamente apresentada no âmbito da Petição nº 870190118406, de 14 de novembro de 2019, cumpre destacar que a Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (ABIA), em razão de sua história e de seu escopo de atuação, possui **interesse legítimo** na instauração do presente processo administrativo de nulidade — conforme estabelecido pelo art. 51, *caput*, da LPI.

Além disso, considerando-se o disposto no art. 53 da LPI e a data de publicação da Revista da Propriedade Industrial (RPI) nº 2570, em 06 de abril de 2020, na qual a requerente foi intimada a se manifestar no prazo de 60 dias sobre parecer emitido pelo INPI, cabe ressaltar a inequívoca **tempestividade** da presente manifestação.

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

1. O pedido de patente **PI0509595-6** foi depositado no INPI pela Bristol-Myers Squibb Company (US) em 03/05/2005, por meio da PCT US2005015333, e entrou na fase nacional em 06/11/2006.
2. Em 04/01/2007, foi apresentado um novo quadro reivindicatório (com 40 reivindicações), incluindo a expressão caracterizante em todas as reivindicações, e modificação do título. O **PI0509595-6** reivindicava formas polimórficas do bissulfato de atazanavir, seu processo de preparação (Forma A, Forma E3 e Padrão C), formulações farmacêuticas contendo as mesmas, além de novo processo de obtenção da base livre atazanavir a partir de um composto triamina protegido.
3. Em 27/08/2009, foi apresentado novo quadro reivindicatório mais restrito (com 21 reivindicações), além de alterações no relatório descritivo.
4. Em 27/11/2015, foi apresentado um subsídio ao exame técnico pela Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids - ABIA (petição nº 020150017341) com fulcro no artigo 31 da Lei nº 9279/1996. Esse subsídio continha argumentos sobre a falta de novidade, atividade inventiva e suficiência descritiva do pedido **PI0509595-6**, já que



- os processos de obtenção das formas polimórficas Forma A, Padrão C e Forma E3 de bissulfato de atazanavir não apresentaram qualquer melhoria em relação ao estado da técnica. Além disso, o processo de obtenção da base de atazanavir, a partir da reação de tricloreto de triamina e éster apropriado, também já estava descrito no estado da técnica, sendo óbvios para um técnico no assunto.
5. Em 18/09/2017 (RPI 2438 - 26/09/2017), foi concedido exame prioritário do **PI0509595-6**, a partir de solicitação realizada em 22/08/2017 (RPI 2433 - 22/08/2017).
 6. Em 04/09/2018 (RPI 2499 - 27/11/2018), foi concedida anuência prévia da Anvisa tendo em vista que o objeto do pedido de patente não foi considerado como risco sanitário. No entanto, a Anvisa apresentou argumentos na forma de subsídio ao exame técnico, na qual concluiu que o pedido de patente carece de novidade (nas reivindicações sobre a Forma A do bissulfato de atazanavir) e atividade inventiva (nas reivindicações sobre processo de preparação da Forma A e do Padrão C do bissulfato de atazanavir).
 7. Em 18/12/2018 (RPI 2503 - 26/12/2018), foi emitido um parecer técnico do INPI pela não concessão da patente, já que as reivindicações do pedido de patente **PI0509595-6** não apresentam novidade, atividade inventiva e suficiência descritiva, infringindo o disposto nos artigos 11, 13, 24 e 25, além de não se enquadrarem nos artigos 18 (não é patenteável) e no artigo 10 (não se considera invenção) da LPI.
 8. Em 25/03/2019, a depositante do pedido de patente (Bristol) manifestou-se sobre o parecer no INPI, refutando parte das anterioridades apresentadas e argumentando sobre o cumprimento dos requisitos de patenteabilidade de novidade, atividade inventiva e suficiência descritiva. Mas mesmo assim reduziu o escopo do quadro reivindicatório para 10 reivindicações de processo de preparação de bissulfato de atazanavir nas formas polimórficas Forma A e Padrão C.
 9. Em 31/03/2019 (RPI 2518 - 09/04/2019), o INPI emitiu novo parecer técnico, no qual afirmou que o pedido de patente **PI0509595-6** cumpria com os requisitos de novidade, atividade inventiva e suficiência descritiva, sem qualquer explicação sobre



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA
INTERDISCIPLINAR DE AIDS

- os motivos que fizeram o órgão mudar radicalmente sua conclusão sobre o patenteamento do mesmo.
10. Em 14/05/2019 (RPI 2523 - 14/05/2019), foi expedida a carta patente para o pedido **PI0509595-6**, com quadro reivindicatório composto por 10 reivindicações de processo de preparação de bissulfato de atazanavir nas formas polimórficas Forma A e Padrão C.
 11. Em 14/11/2019, foi requerida a instauração de um Processo Administrativo de Nulidade pela Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (ABIA), alegando-se falta de atividade inventiva da patente **PI0509595-6**, porque os processos para preparação do polimorfo de bissulfato de atazanavir na Forma A e Padrão C seriam óbvios para um técnico no assunto, de acordo com o estado da técnica.
 12. Em 23/01/2020, a titular da patente (Bristol) manifestou-se sobre o Processo Administrativo de Nulidade, alegando que os argumentos apresentados seriam equivocados, defendendo que o INPI negue a nulidade e mantenha a concessão da patente **PI0509595-6**.
 13. Em 18/03/2020 (RPI 2570 - 07/04/2020), o INPI emitiu um parecer técnico sobre o Processo Administrativo de Nulidade (PAN), no qual resgatou a argumentação da requerente da nulidade e da titular da patente, concluindo que a concessão da patente deveria ser mantida, porque cumpre com os requisitos de patenteabilidade da LPI. Foram intimadas a requerente do PAN e a titular da patente, no prazo estabelecido.

III. SOBRE AS ALEGAÇÕES DA MANIFESTAÇÃO DA TITULAR

III.a Sobre o método para determinação da atividade inventiva

Segundo o parágrafo 5.9 do Bloco II das Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, instituídas pela Resolução nº 169/2016, estão estabelecidas três etapas para verificação da atividade inventiva, como segue:



- (i) determinar o estado da técnica mais próximo;
- (ii) determinar as características distintivas da invenção e/ou o problema técnico de fato solucionado pela invenção; e
- (iii) determinar se, diante do problema técnico considerado, e partindo-se do estado da técnica mais próximo, a invenção é ou não óbvia para um técnico no assunto.

Gostaríamos de reforçar que a ABIA entende, apropria-se e faz uso das diretrizes e outras normatizações definidas pelo INPI para subsidiar a argumentação nos documentos que envia como contribuição à análise dos pedidos de patente. Inclusive, sempre deixamos nítidos o método utilizado, as etapas de análise e os documentos utilizados, como aconteceu no documento apresentado no Processo Administrativo de Nulidade (PAN). Dessa forma, não procede a afirmação, levantada pela titular da patente e reforçada pelo parecer do INPI, de que a ABIA não utilizou o método de análise previsto pelo INPI.

Ainda, a titular da patente alegou que a ABIA analisou as anterioridades em retrospectiva (*ex post facto*), utilizando a invenção como um mapa para traçar o caminho que o técnico no assunto precisaria percorrer para chegar à invenção. Contudo, isso não foi apresentado no PAN, já que entendemos que um documento que revele um processo para cristalização de um produto pode constituir estado da técnica para cristalização de outro produto, como vamos explicar em detalhes na sequência.

A parábola do “Ovo de Colombo” descrita pela titular da patente: “soluções difíceis de serem alcançadas, mas que após serem reveladas, mostram-se, paradoxalmente, tão óbvias e simples que qualquer um poderia realizar o feito” é muito inadequada e não se aplica a esse caso. Esse caso possui mais semelhança com o *laudêmio*¹, taxa adicional cobrada além dos impostos que incidem sobre a casa própria, como o imposto de transmissão de bens e imóveis (ITBI).

Voltando ao caso, esse também pode se assemelhar ao caso do vendedor que vende ao deslumbrado consumidor um produto que este já possui ou já pagou. Isso porque o sulfato de atazanavir já estava presente na patente PI9701877-5 (depositada em

¹ Importante destacar que o *laudêmio*, legitimado no período do Brasil monárquico, ainda é cobrado aos moradores de Petrópolis para os representantes da família real.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



22/04/1997), que descrevia moléculas antivirais e seus sais derivados de ácidos sulfônicos, incluindo assim, o sulfato de atazanavir e o bissulfato de atazanavir, sem a suficiência descritiva adequada. Um ano após o bissulfato de atazanavir estava novamente incluído como destaque em um outro pedido de patente PI9814736-6 (depositada em 22/12/1998), relatando o mesmo polimorfo reivindicado na patente anterior, justificando que possui atividades superiores aos outros compostos, sem apresentar dados não óbvios na tentativa de justificar um efeito inesperado. Essa última patente, **PI0509595-6** de 03/05/2005, por sua vez consiste em um processo óbvio de recristalização do bissulfato de atazanavir.

Portanto, **são adicionadas informações sobre um produto já conhecido para legitimar uma exploração em monopólio por mais tempo, assemelhando a uma estratégia de evergreening.** O entendimento anterior não é uma conclusão nova é um alerta ao que já havia sido publicado em 2016, um estudo de caso do bissulfato de atazanavir como estratégia de proteção de patentes da indústria farmacêutica, conforme o trecho abaixo:

O portfólio de documentos de patente da Bristol-Myers Squibb, titular da primeira patente do bissulfato de atazanavir, compreende pedidos que reivindicam proteção para processos de obtenção de intermediários e novas formulações, indicativo de que o propósito direto é aumentar o escopo de proteção e garantir que terceiros não sejam concorrentes para sua tecnologia².

Gostaríamos de reforçar, conforme mencionado no documento do PAN, que não foram explicitadas as razões para a mudança na avaliação do INPI sobre o cumprimento dos requisitos de patenteabilidade entre os pareceres emitidos em dezembro de 2018 e em abril de 2019, após manifestação da titular da patente. O primeiro parecer apresentava uma longa argumentação sobre a falta de novidade, atividade inventiva e de suficiência descritiva, além de não se enquadrar no artigo 18 e 10, da LPI. Após manifestação da

² Silveira, CCF.; Corrêa, MCDV.; Barroso, WBG. Estratégia de proteção de patentes farmacêuticas: o caso do atazanavir. RECIIS - Rev Eletron Comun Inf Inov Saúde; 10 (1), 2016.



Bristol, o INPI emitiu outro parecer concedendo a patente, mas sem qualquer explicação sobre os motivos que fizeram o órgão mudar radicalmente sua conclusão.

Nesse sentido, cabe aqui destacar que esta mudança abrupta de entendimento da autarquia implica **violação do princípio da motivação do ato administrativo**, previsto no art. 2º, *caput* e VII, e a art. 50, I, da Lei 9.784/1999, que regula o processo administrativo no âmbito da Administração Pública Federal.

Além de ensejar a nulidade do ato praticado,³ a inexistência de motivação se consubstancia em um sério obstáculo à concretização de outros princípios indispensáveis ao processo administrativo, como o princípio da legalidade (art. 5º, II, e art. 37, *caput*, da Constituição Federal; art. 2º, *caput*, da Lei 9.784/1999), do devido processo legal (art. 5º, LIV, da Constituição Federal), da ampla defesa (art. 5º, LV, da Constituição Federal; art. 2º, *caput*, da Lei 9.784/1999), da impessoalidade (art. 37, *caput*, da Constituição Federal), da moralidade (art. 37, *caput*, da Constituição Federal; art. 2º, *caput*, da Lei 9.784/1999) e da publicidade (art. 37, *caput*, da Constituição Federal).

III.b Sobre o estado da técnica mais próximo e objeto reivindicado

Para a atividade inventiva, deve ser avaliada de acordo com o **estado da técnica mais próximo**, que é constituído por **um ou mais documentos relacionados à invenção pleiteada**, como estabelece o parágrafo 5.10 do Bloco II das Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, instituídas pela Resolução nº 169/2016:

o estado da técnica mais próximo é constituído por **um ou pela combinação de dois documentos, excepcionalmente três**, relacionados com a invenção pleiteada em cada reivindicação independente, e devem ser a base para avaliar a presença de atividade inventiva. 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 (ii) **Um ou mais documentos** existentes que, apesar de ser um campo técnico diferente do

³ Pietro, MSZ. Direito Administrativo. 31. ed. Rio de Janeiro: Forense, 2018.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



campo da invenção reivindicada (vide item 5.4 deste capítulo), são capazes de realizar a função de invenção, e descreve o maior número de características técnicas da invenção [...].

Ou seja, conforme o dispositivo supracitado, o estado da técnica mais próximo não necessariamente é um único documento. **Para avaliação da atividade inventiva, podem ser combinados dois ou três documentos, existentes no mesmo campo técnico ou em campos técnicos diferentes, que descrevem o maior número de características técnicas da invenção.**

A **anterioridade D1** (patente US6087383, correspondente ao PI9814736-6, não concedido pelo INPI) revela o **processo de obtenção de forma cristalina** do bissulfato de atazanavir. Conforme demonstrou a autoridade de busca internacional (International Preliminary Examining Authority - IPEA), o processo reivindicado na patente em questão **PI0509595-6** é óbvio para um técnico, já que o mesmo, no momento do depósito do pedido, estaria apto a fazer as modificações necessárias para realizar esse processo.

A **anterioridade D2** (patente US6429210, correspondente ao PI9911219-1, não concedido pelo INPI) revela o **processo de obtenção de forma cristalina** (polimorfo) de hidrogeno sulfato de clopidogrel. Essa anterioridade revela explicitamente o processo de obtenção da forma cristalina a partir da utilização de solventes orgânicos, ácido sulfúrico e sementes do cristal, o que faz com que seja óbvio para um técnico no assunto fazer as modificações necessárias para realizar esse processo, a partir desse conhecimento revelado, para cristalização de outros compostos. É importante ressaltar que o processo revelado nesse pedido de patente, no Brasil, não foi concedido por falta de atividade inventiva.

Conforme apresentado no parecer técnico do INPI sobre o PAN, as reivindicações deste pedido de patente reivindicam processos de obtenção de formas cristalinas (forma A e padrão C) do bissulfato de atazanavir, ou seja, não reivindicam o composto bissulfato de atazanavir e nem suas formas cristalinas. Sendo assim, **não se trata de uma comparação entre moléculas, mas entre processos de cristalização.**



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA
INTERDISCIPLINAR DE AIDS

Leva-se em consideração o fato que há equivalências no desenrolar de ambos os processos de cristalização. Cabe reforçar que os processos descritos nas duas anterioridades D1 e D2 foram analisados e apresentam resultados incoerentes do ponto de vista da patenteabilidade do processo, assim esses pedidos de patente não foram concedidos.

Dessa forma, o estado da técnica não necessariamente precisa referir-se ao produto/composto bissulfato de atazanavir, mas sim precisa antecipar **o objeto deste pedido de patente: dois processos de cristalização**, no caso, para obter a forma A e o padrão C de bissulfato de atazanavir.

Ainda que estejamos falando de moléculas diferentes, é importante destacar equivalências quanto às características químicas, componente fundamental que deve ser levado em consideração por um técnico no assunto. Por exemplo: a utilização de bases fracas que reagem com ácidos fortes, como ácido sulfúrico, para formar sais. Um técnico no assunto, em uma análise prospectiva, procuraria um ácido adequado para formar o sal correspondente, prevendo possíveis resultados semelhantes.

As grandes semelhanças quanto ao processo fazem de D2, no mínimo, uma referência importante, porque retrata a formação de um polimorfo a partir de uma reação ácido base semelhante. Cabe ressaltar que esse pedido de patente possui 55 citações, não considerá-lo como o estado da técnica, tendo em vista que utiliza o mesmo ácido para produção do sal, **é ignorar o estado da arte**, portanto desvia de um olhar científico.

Nesse sentido, é inconcebível que um pesquisador não procure referências sobre variações de técnicas comumente utilizadas no laboratório para conformar o estado da arte de determinado tema. Fica evidente a tentativa da titular da patente para retirada do documento D2 como anterioridade, pois essa anterioridade impossibilita a concessão da patente PI0509595-6, por ausência de atividade inventiva.

A fim de corroborar a argumentação que processos e características químicas de compostos diferentes são relevantes e são utilizadas na pesquisa e no desenvolvimento de compostos farmacêuticos, sem que apresentem nenhuma novidade inventiva, realizamos



uma breve busca no Google, utilizando as seguintes palavras chaves: “clopidogrel” e “polymorph”. Dentre resultados obtidos, destaca-se dois artigos a seguir:

- 1) Kim, H- J.; Kim, K- J. In situ monitoring of polymorph transformation of clopidogrel hydrogen sulfate using measurement of ultrasonic velocity. J. Pharm. Sci., 97: 4473-4484, 2008.
- 2) Zhang, T. et al. Polymorph Control by Investigating the Effects of Solvent and Supersaturation on Clopidogrel Hydrogen Sulfate in Reactive Crystallization. Crystal Growth & Design, 17 (11), 6123-6131, 2017.

Uma análise mais detalhada do artigo de Kim e colaboradores publicado em 2008 permitiu observar que esse trabalho possui 19 citações. Dentre esses 19 projetos de pesquisa, 3 utilizaram as informações publicadas de Kim e colaboradores sobre clopidogrel e polimorfos em projetos de pesquisa de sais de outros fármacos, como: risedronato de sódio⁴, progesterona⁵ e carvedilol⁶. Fica evidente, em uma análise de processo, que embora estejamos tratando de diferentes moléculas, a formação de polimorfos do clopidogrel pode ser referência para o estudo de propriedades de outros fármacos, como: progesterona, risedronato de sódio e carvedilol, e o presente pedido. Dentre os 19 estudos que usaram os estudos de Kim e colaboradores como referência, há ainda artigos de revisão sobre polimorfismo e patentes. Conclui-se que um processo para obtenção de uma determinada propriedade de fármaco pode ser usado também para gerar semelhante propriedade em outro fármaco. O conhecimento sobre o processo de obtenção de um composto, pode ser utilizado no processo de obtenção de diferentes compostos.

Portanto, **a alegação de que a anterioridade D2 não poderia ser considerada como estado da técnica, pois refere-se a um composto completamente diferente**

⁴ Nguyen, T.N.P. and Kim, K.- J. Transformation of hemipentahydrate to monohydrate of risedronate monosodium by seed crystallization in solution. AIChE J., 57: 3385-3394, 2011.

⁵ Son, Y. J. et al. Identification of interpolymorph transformations of progesterone by terahertz time-domain spectroscopy, Current Applied Physics, v. 16, issue 1, p.45-50, 2016.

⁶ Pataki, H. et al. Controlled Formation of Free- Flowing Carvedilol Particles in the Presence of Polyvinylpyrrolidone. Chem. Eng. Technol., 37: 249-256, 2014.



(polimorfo ortorrômico de hidrogenossulfato de clopidogrel), não é correta. Essa alegação não pode ser feita *a priori*, porque a patente não protege um produto (bissulfato de atazanavir ou suas formas cristalinas), e sim protege processos de cristalização.

Dessa forma, reivindicamos que **as anterioridades D1 e D2 constituem o estado da técnica mais próximo e devem ser assim consideradas,** a não ser que sejam explicitadas razões técnicas contrárias.

III.c Sobre o problema técnico

A titular da patente **PI0509595-6** alegou, na manifestação sobre o pedido de nulidade administrativa, que:

os cristais produzidos pelo processo descrito em D1 (US 6,087,383) apresentavam pouca cristalinidade, resultando em problemas de estabilidade do produto e biodisponibilidade inconstante

Tal afirmação apresenta um caráter contraditório, dado que no documento D1 o autor informa que o cristal tem boa cristalinidade, ótima solubilidade, boa estabilidade física, e a mais importante, ótima biodisponibilidade, conforme os trechos destacados de D1, e apresentados a seguir:

Além da solubilidade ótima, a estabilidade física satisfatória no estado sólido e outra propriedade desejável das formas farmacêuticas do sal (página 6, linha 25 de D1).

Por causa de sua alta biodisponibilidade, bem como sua boa cristalinidade e estabilidade, o sal de bissulfato é muito útil no preparo de formas de dosagem oral do composto I (página 9, linha 8 de D1).

A presente invenção provê o sal de bissulfato cristalino da fórmula que observou-se ter inesperadamente alto índice de solubilidade/dissolução e biodisponibilidade oral em relação à forma de base livre deste composto inibidor da protease do HIV de azapeptídeo (página 1, linha 3 do resumo de D1).

Ao mencionar D1, é interessante notar que nesse documento já tinha sido apresentado o polimorfo (forma A), com excelentes resultados de solubilidade,



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA
INTERDISCIPLINAR DE AIDS

biodisponibilidade e estabilidade. Não foi mencionado nenhuma característica física inadequada, sendo assim, a invenção parece plena de aperfeiçoamentos, conforme o trecho abaixo retirado da manifestação da Bristol (de 21/12/2007) sobre o parecer técnico negativo do pedido PI9814736-6 (anterioridade D1) (página 8):

Em conclusão, demonstrou-se que o sal de bissulfato de fórmula II reivindicado no presente pedido, em comparação com a base livre e os sais restantes previstos no documento citado, apresenta as seguintes vantagens: maior solubilidade que a base livre de fórmula I; maior solubilidade que os demais sais; melhor estabilidade física que demais sais; e maior biodisponibilidade que a base livre.

Somam-se, à questão mencionada acima, os comentários trazidos no parecer do INPI (de 07/10/2008) sobre esse mesmo pedido de patente (PI9814736-6, aqui tratado como D1). Destaca-se que o problema a ser “resolvido” é o aumento de solubilidade por meio da formação de um sal a partir de uma base livre, tal resposta é óbvia para um profissional conhecedor da técnica. No trecho retirado do parecer do INPI, não são apresentados problemas de características físicas para ser resolvido no pedido de patente, conforme abaixo:

A Requerente menciona no Relatório Descritivo que o problema do estado da técnica reside no fato de que a base livre do composto não possui biodisponibilidade oral suficiente, entretanto, os dados de estabilidade física apresentados indicam, apenas, a capacidade da forma de base livre ou sal reterem sua estrutura cristalina -sob condições de armazenamento e tensão, não é feita ou mencionada qualquer relação entre o fato da estabilidade física do sal de bissulfato influenciar na biodisponibilidade.

Outro trecho contraditório, da manifestação da Bristol sobre o parecer técnico negativo do pedido PI9814736-6 (anterioridade D1), que queremos destacar é o seguinte:

Em suma, essas características do bissulfato de atazanavir eram, sem sombra de qualquer dúvida, incompatíveis com um insumo farmacêutico ativo, sendo uma alta cristalinidade sempre preferida.

O contraditório no trecho anterior é que alta cristalinidade não é sempre preferida, há exemplos de formas amorfas de determinadas substâncias que apresentam melhores características como insumo farmacêutico ativo para preparação de medicamentos, como



no caso da atorvastatina, relatado na literatura⁷. Importante destacar que, na maioria dos casos, o polimorfo com maior biodisponibilidade terá melhores resultados farmacodinâmicos, portanto, sendo preferível. No caso em questão, a biodisponibilidade não é mais um problema a ser sanado, conforme ocorria em D1. Nesse novo pedido de patente, **o autor parece apontar que o problema a ser resolvido seria o pequeno tamanho dos cristais.**

A titular da patente **PI0509595-6** alegou que o problema técnico é a obtenção do bissulfato de atazanavir com propriedades aprimoradas de modo a melhorar seu processamento posterior em formulação de medicamento. Contudo é importante destacar que não foram alegadas propriedades inadequadas em D1 (que trata do mesmo polimorfo). **A diferença seria supostamente o tamanho dos cristais, que resultaria em melhor eletrostática e densidade do pó. Esses fatos podem não ter relação com o processo de obtenção dos cristais, e sim podem estar relacionadas com o processamento do material, o tipo de filtração, a moagem, dentre outros processos.**

A titular da patente apresenta um atributo novo e impreciso: “maior qualidade cristalina”, sem definir o que seria isso, quando na verdade apenas parece dizer que são cristais de tamanhos maiores.

A titular da patente comenta ainda sobre propriedades de produto em pó aprimoradas, dizendo que o processo da invenção produz um produto seco com propriedades em pó superior sem a necessidade de moagem. Resta a dúvida se o problema a ser superado pela patente seria diferenças na secagem ou no processo de moagem do material, ou se realmente, são oriundas de um cristal de tamanho menor que seria aprimorado aumentando o tamanho do cristal. Portanto, faltam dados que caracterizem as propriedades físicas do estado da técnica e da presente patente concedida.

A titular ainda alegou que o produto obtido de D1 era uma torta dura e compacta de bissulfato de atazanavir, que não podia ser facilmente desagregada por meios convencionais, mas necessitava de moagem para resultar em um pó que poderia ser utilizado em formulação. Essa alegação é vaga, pois não apresenta dados ou experimentos

⁷ Kim, J. et al. Physicochemical properties and oral bioavailability of amorphous atorvastatin hemi-calcium using spray-drying and SAS process. International Journal of Pharmaceutics, 359, 211-219, 2008.



que comprovem a dureza do material ou sua resistência física. Além disso, a moagem é um processo convencionalmente usado em diversos processos para obtenção de insumos farmacêuticos em adequação aos critérios de produção, outros processos poderiam ser usados como alternativa, na tentativa de evitar problemas eletrostáticos. O documento traz a seguinte alegação (página 3):

Essa etapa de moagem era custosa, consumia muito tempo e frequentemente resultava em pós altamente eletrostáticos com baixa densidade aparente (*bulk density*), o que tornava muito difícil o trabalho com a mistura da formulação ou transferência de pó.

No trecho acima destacado, a titular da patente demonstra que se trata de apenas um processo para modificação do tamanho do cristal que pode resultar em uma possível melhora de perfil físico da matéria prima. Contudo, a eletrostática não foi medida no processo anterior (D1) e nem do novo processo, não há elementos científicos para averiguar uma otimização⁸. A baixa densidade aparente e eletrostática é comum em um processo de moagem e micronização, entretanto; uso de tensoativos na formulação, aglutinantes, nanopartículas ou a escolha de equipamentos alternativos para obter propriedades mais fluidas são ações na maioria das vezes óbvias e corriqueiramente usadas na indústria farmacêutica⁹, amplamente conhecidas por profissionais da técnica.

Um novo polimorfo, de forma simplificada, é uma nova organização da célula unitária de um composto em sua forma sólida. Consiste em moléculas de mesmo fármaco que interagem entre si por meio de interações intermoleculares em uma célula unitária, que irá expandir de forma tridimensional resultando em diferentes estruturas cristalinas que podem ser observadas por microscopia ou através de difração de raios-X.

Há casos que organização da rede cristalina em alguns fármacos pode ser tão significativa que venha a resultar em formas macroscópicas visíveis a olho nú, como o

⁸ Glover, W.; Chan, H. Electrostatic charge characterization of pharmaceutical aerosols using electrical low-pressure impaction (ELPI), *Journal of Aerosol Science*, Volume 35, Issue 6, 2004.

⁹ Aulton, ME. Delineamento de formas farmacêuticas. Porto Alegre: Artmed, 2001.



formato de agulhas de determinados fármacos. Em outros casos, fármacos podem parecer amorfos macroscopicamente, entretanto; podem ser formado por policristais de mesma célula unitária. Já determinados fármacos, a formação será de cristais amorfos de fato, não apresentam uma célula unitária definida, normalmente apresentam maior solubilidade por conta da menor organização de suas moléculas, favorecendo o contato com o solvente.

O planejamento de novas formas polimórficas de determinado fármaco com maior solubilidade e ainda melhor biodisponibilidade não é trivial, depende de diferentes fatores. Por outro lado, **aumentar o tamanho de um cristal é óbvio para um técnico no assunto**, depende apenas de cuidado e um rigor metodológico de um profissional da área, como a **adição lenta de co-solvente ou ácido conforme empregado em D2 e na presente patente**.

A recristalização é um procedimento comum, realizado durante a formação de um estudante na área de química, utilizado para o isolamento, purificação de moléculas e na obtenção de polimorfos. Tal processo difere da precipitação por exigir um procedimento lento e seletivo de formação de cristais. Portanto, mediante a essa característica, o tempo normalmente é determinante para estabelecer a pureza e o tamanho do cristal.

É importante diferenciar a descoberta de novos polimorfos da estratégia de crescimento de cristais, já que ambas ocorrem a partir da recristalização. Conforme a literatura, o crescimento de cristais é uma técnica antiga e óbvia na maioria dos casos¹⁰. Já o processo para o desenvolvimento de novos polimorfos, por sua vez, é uma área que tem crescido com a evolução de novas tecnologias¹¹. **A patente em questão trata do crescimento de cristais, pois descreve um polimorfo conhecido que já possui propriedades físico-químicas adequadas, descritas anteriormente em D1.**

Outro ponto a ser destacado sobre o pedido de patente **não foram apresentados dados experimentais físicos: dureza, tamanho de partícula e comportamento eletrostático**

¹⁰ Singh, N. B. et al. Solution growth of vanillin single crystals, *Materials Letters*, Volume 12, Issue 4, 1991.

¹¹ Chistyakov, D. & Sergeev, G. The Polymorphism of Drugs: New Approaches to the Synthesis of Nanostructured Polymorphs. *Pharmaceutics*, 12, 34 2020.



do material. Nessa manifestação foram apresentadas fotos de microscopia, mas não deixa nítido qual tipo de microscopia realizado e os parâmetros. Há comparação dos cristais, mas não informa o tempo de experimento para obtenção das fotos, ou tempo de crescimento dos cristais. O autor apresenta ainda, um gráfico de filtração, sem fornecer informações do experimento para melhor compreensão. Esses fatos podem gerar confusão e não trazem descrições substanciais à patente PI0509595-6.

III.d Sobre o processo de cristalização

O processo de formação de um cristal, ou melhor, o processo de cristalização, caracteriza-se pelo agrupamento de moléculas ou íons de determinada molécula em um arranjo regular¹². O conjunto de métodos para a realização de tal processo pode ser denominado de *Engenharia de Cristais*, e abrange desde a concepção e o crescimento de sólidos moleculares cristalinos até a análise da transformação das propriedades dos materiais¹³.

A célula unitária é o menor subcomponente (menor unidade imaginária) de organização de uma estrutura cristalina¹⁴. O crescimento tridimensional da célula unitária resultará em uma geometria determinada pelos comprimentos das arestas e ângulos entre as faces (parâmetros de rede), onde as dimensões das células são definidas pelos vetores translacionais (eixos cristalográficos) e os três ângulos existentes em um vértice da célula. As geometrias podem apresentar diferentes simetrias: cúbica, tetragonal, ortorrômbica, romboédrica (ou trigonal), hexagonal, monoclínica e triclínica¹⁵.

¹² Bernstein, J.; Davey, R.J.; Henck, J.O. Concomitant polymorphs. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 38, n.23, p. 3440-3461, 1999.

¹³ Peterson, M.L.; Hickey, M.B.; Zaworotko, M.J.; Almarsson, O. Expanding the scope of crystal form evaluation in pharmaceutical science. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, v.9, n.3, p.317-326, 2006.

¹⁴ Nardino, D. Preparo e caracterização dos diferentes polimorfos do cloridrato de metformina utilizando técnica de recristalização por evaporação de solventes. Dissertação de Mestrado. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2018. 54 f.

¹⁵ Datta, S.; Grant, D.J.W. Crystal structures of drugs: advances in determination, prediction and engineering. *Nature Reviews Drug Discovery*, v.3, p.42-57, 2004.



A diferenciação das células unitárias caracteriza o polimorfismo, no qual os cristais podem variar quanto à distribuição das células unitárias e não serem iguais ao longo do arranjo cristalográfico tridimensional¹⁶. Os cristais podem apresentar-se estruturados e espacialmente organizados. A ferramenta principal para que ocorra esse agrupamento molecular são as interações intermoleculares, destacando a ligação de hidrogênio, que orientam a organização da célula unitária.

A detentora da patente questiona na manifestação se:

O técnico no assunto, com o objetivo de obter um produto de bissulfato de atazanavir com propriedades aprimoradas – tais como distribuição de tamanho de partícula e tamanho de partícula médio – de modo a melhorar seu processamento posterior em formulação de medicamento, seria motivado por D1 a chegar aos processos para preparar cristais de forma A e material de padrão C de bissulfato de atazanavir?

A resposta adequada para tal questão é **sim**, pois D1 descreve o mesmo polimorfo de bissulfato de atazanavir, ou seja, já há conhecimento sobre a forma cristalina. **Realizar pequenas adaptações no processo para obter cristais de tamanho maiores é óbvio para um técnico no assunto.** Os procedimentos a seguir são exemplos estabelecidos no estado da técnica:

A) é **óbvio para um técnico no assunto** que iniciar a cristalização por uma solução em vez de uma suspensão é desejável pela homogeneidade do sistema, uma vez que em uma suspensão já há cristais separados formados.

B) fazer uma adição lenta do ácido, gota a gota ou de forma controlada, também é **óbvia para um técnico no assunto** e favorece o crescimento dos cristais, pois permite a aproximação das moléculas da base de forma mais ordenada. Enquanto que adição rápida resultaria em um processo de precipitação.

C) a adição de sementes em um momento anterior também é **óbvia para um técnico no assunto**, pois atua propagando e orientando o crescimento da rede cristalina.

¹⁶ Florence, AT.; Attwood, D. Princípios físico químicos em farmácia. 1. ed. São Paulo: EDUSP, 2003. 732 p.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA
INTERDISCIPLINAR DE AIDS

Em outro trecho da manifestação, a titular da patente compara os processos de D1 e da patente **PI0509595-6**, representadas nas figuras 1 e 2, e os mecanismos de cristalização, ilustrados nas figuras 3(a) e 3(b) da manifestação do titular da patente.

A titular da patente **PI0509595-6** menciona diferentes mecanismos de cristalização. Contudo, se realmente fossem diferentes mecanismos de cristalização, resultam em polimorfos diferentes com células unitárias diferentes. Na verdade, a diferença é apenas o nível de controle na formação dos cristais, um detalhamento que faz parte desse processo de cristalização.

A equação cúbica retratada é contraditória ao processo, pois não considera e não define a sementeira. Isso porque faltam dados da sementeira, quantidades adicionadas, forma e tamanho dos cristais, **carecendo de suficiência descritiva**. Isso deixa evidente que **a etapa de sementeira é irrisória ou carece de suficiência descritiva, o importante seria apenas o volume de ácido e adição lenta**.

Tamanha é a intenção de desconsiderar D2 como anterioridade, que é insistente o intuito de sustentar que D1 e D2 envolvem compostos distintos, como se um mesmo processo de recristalização não pudesse ser aplicado a dois fármacos. Para diferenciar D2 da presente patente, o titular utiliza a equação cúbica como justificativa, ou seja uma fórmula matemática para adição de ácido sulfúrico, desconsiderando outras variáveis determinantes para formação e crescimento do cristal, como: a temperatura, a quantidade de cristal adicionado para sementeira e a temperatura. Ademais, não apresenta dados experimentais que permitam o entendimento e uma análise detalhada da relevância da equação cúbica para o processo.

É óbvio para um técnico no assunto que a adição de vagarosa de ácido em um processo cristalização favorece o crescimento do cristal, como no pedido de patente de obtenção de cristal do clopidogrel (D2), que usa a adição lenta de ácido para formar cristais maiores.

III.e Sobre a falta de suficiência descritiva

A patente **PI0509595-6** não caracteriza a invenção de forma clara, pois não estão apresentados dados experimentais físicos: dureza, tamanho de partícula e comportamento eletrostático do material, que comprovem melhores propriedades de fluxo. Esses dados precisam ser detalhados com as devidas mensurações para apresentar e definir uma otimização do estado da técnica.

Na patente **PI0509595-6**, há dados de difração de raios-X que caracterizam o polimorfo e dados de análise térmica que diferenciam os polimorfos e revela indícios de estabilidade das formas cristalinas, já conhecidos em D1. Entretanto, no pedido em questão, não há dados que comprovem a melhor estabilidade, biodisponibilidade ou propriedades de fluxo em decorrência do processo em análise em comparação aos dados apresentados em D1.

Tampouco foram definidos dados do processo de produção como a semeadura (como descrito no item III.d deste documento), faltam dados de quantidades adicionadas, a forma e tamanho dos cristais, deixando claro que a etapa de semeadura é irrisória ou carece de suficiência descritiva.

As fotos de microscopia apresentadas na manifestação não deixam nítido qual tipo de microscopia realizada e os parâmetros usados no experimento. Há comparação dos cristais, mas não informa o tempo de experimento para obtenção das fotos, ou tempo de crescimento dos cristais. O autor apresenta, ainda, um gráfico de filtração, sem fornecer informações do experimento para melhor compreensão. Esses fatos podem gerar confusão e não trazem descrições substanciais à patente **PI0509595-6**.

Portanto, a presente patente continua apresentando **falta de suficiência descritiva, de acordo com os artigos 24 e 25 da LPI. Essa patente deve ser revista e declarada nula.**



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA
INTERDISCIPLINAR DE AIDS

IV. DO PEDIDO

A partir do exposto, a ABIA requer:

1. Que a patente **PI0509595-6** seja revista e declarada nula em sua totalidade.

Nestes termos,

Pede Deferimento.

Rio de Janeiro, 06 de junho de 2020.



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



Marcela Fogaça Vieira
OAB/SP 252.930



Alan Rossi
OAB/RJ 231.800