



# **ESTUDO TÉCNICO SOBRE A NULIDADE DA PATENTE DE INVENÇÃO PI0610030-9**

**AÇÃO JUDICIAL -  
PROCEDIMENTO COMUM  
Nº 5005427-49.2022.4.02.5101/RJ**

**Rio de Janeiro  
2022**

## SUMÁRIO

<b>I. IMPORTÂNCIA DO DOLUTEGRAVIR PARA A SAÚDE PÚBLICA</b>	<b>4</b>
<b>II. HISTÓRICO DA PATENTE PI0610030-9 NO BRASIL</b>	<b>7</b>
<b>III. SOBRE O CONTEÚDO DA PATENTE PI0610030-9</b>	<b>13</b>
<b>IV. SOBRE ALEGAÇÕES IMPRECISAS DAS TITULARES DA PATENTE PI0610030-9 EM SUA CONTESTAÇÃO</b>	<b>17</b>
<b>V. O ESTADO DA TÉCNICA E O PROBLEMA TÉCNICO</b>	<b>19</b>
V.A Anterioridades	19
V.B Estabelecimento do estado da técnica mais próximo	20
V.C Considerações sobre o viés em retrospectiva	22
V.D Sobre a reformulação do problema técnico e o acréscimo de matéria	24
<b>VI. NÃO CUMPRIMENTO DOS REQUISITOS DE PATENTEABILIDADE</b>	<b>44</b>
VI.A Falta de atividade inventiva (reivindicação 1)	44
VI.B Falta de suficiência descritiva (reivindicação 1)	53
VI.C Falta de atividade inventiva e suficiência descritiva (reivindicação 2)	54
VI.D Falta de atividade inventiva e suficiência descritiva (reivindicações 3 a 5)	55
VI.E Falta de suficiência descritiva (reivindicações 6 e 7)	57
<b>VII. SOBRE AS MUDANÇAS DE POSICIONAMENTO NOS PARECERES DO INPI</b>	<b>58</b>
<b>VIII. SÍNTESE DAS RAZÕES PARA A NULIDADE DA PATENTE PI0610030-9</b>	<b>74</b>
<b>IX. CONCLUSÃO</b>	<b>74</b>

## RESUMO

**Processo:** PI0610030-9 - PCT US2006016604 - WO2006116764

**Data de depósito:** 28/04/2006

**Data da concessão:** 15/09/2020

**Prioridade Unionista:** JP 2005-312076 (27/10/2005); JP 2005-131161 (28/04/2005)

**Título:** Composto, composição farmacêutica, e, uso de um composto

**Titulares da patente:** Viiv Healthcare Company e Shionogi & Co Ltda

A patente de invenção **PI0610030-9**, concedida em 15/09/2020, não atende aos requisitos legais de patenteabilidade expostos na Lei nº 9279/1996 - Lei da Propriedade Industrial (LPI), especialmente no que se refere ao requisito de atividade inventiva (artigos 8º e 13 da LPI), além de não cumprir o disposto nos artigos 24 e 25 da LPI, devido à falta de precisão e suficiência descritiva, e no artigo 32 da LPI, pelo acréscimo extemporâneo de matéria ao pedido original.



## I. IMPORTÂNCIA DO DOLUTEGRAVIR PARA A SAÚDE PÚBLICA

O dolutegravir é considerado um dos mais modernos antirretrovirais utilizados atualmente no tratamento de HIV no mundo. Em dezembro de 2016, o uso do dolutegravir foi ampliado para tratamento da infecção pelo HIV em esquemas de primeira linha no Sistema Único de Saúde (SUS). Em 25 de agosto de 2017, o Ministério da Saúde publicou nova lista da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Brasil, 2017)<sup>1</sup> incluindo o dolutegravir. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias se baseou em dados de não-inferioridade do dolutegravir em relação ao raltegravir, o primeiro fármaco da classe de inibidores de integrase para realizar sua análise (Conitec, 2017)<sup>2</sup>.

Na comparação entre o dolutegravir e o raltegravir, o primeiro pode ser utilizado em dose única diária, enquanto o segundo necessita de duas doses ao dia. Além disso, alguns estudos demonstraram que o dolutegravir possui maior barreira genética para o desenvolvimento de resistência (Conitec, 2017).

Em 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou o dolutegravir como tratamento de primeira linha para todas as populações, com base nas últimas evidências avaliando benefícios e riscos do uso desse fármaco, incluindo mulheres grávidas e aquelas com potencial para engravidar. Tal declaração da OMS foi realizada na 10ª Conferência da International AIDS Society (IAS 2019) sobre Ciência do HIV na Cidade do México.

A OMS afirmou ainda que a implementação das recomendações é uma prioridade urgente para os países, na medida em que trabalham para atingir as metas 90-90-90. “O tratamento com base no dolutegravir tem o potencial de ser econômico, melhor tolerado, levando a uma melhor adesão, e mais potente, o que

---

<sup>1</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2017. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 211 p. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_rename\\_2017.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf).

<sup>2</sup> Ministério da Saúde. Conitec. Raltegravir em primeira linha de tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS, 2017. Disponível em: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/07/908693/relatorio\\_raltegravir\\_primeira\\_linha\\_hiv\\_final\\_288\\_2017-1.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/07/908693/relatorio_raltegravir_primeira_linha_hiv_final_288_2017-1.pdf).

significa que menos pessoas precisarão mudar para esquemas de segunda linha mais caros”<sup>3</sup>.

O medicamento foi objeto de um estudo brasileiro, realizado em 2018, com mais de 100 mil pacientes em início de terapia antirretroviral, demonstrando a maior efetividade no tratamento da aids quando comparado a outros antirretrovirais<sup>4</sup>. A terapia antirretroviral diminuiu significativamente a carga viral no sangue, suprimindo a níveis indetectáveis. Além de trazer inúmeros benefícios para a saúde da pessoa vivendo com HIV, reduziu a quase zero o risco de transmissão do vírus por via sexual. Por isso, os resultados do estudo são ainda mais animadores para a resposta brasileira ao HIV.

Ressaltamos os elevados gastos públicos com a terapia medicamentosa. Baseado no relatório “Medicamentos em situação de exclusividade financiados pelo Ministério da Saúde: Análise da situação patentária e das compras públicas”, realizado por Chaves e colaboradores, o gasto com o dolutegravir para o ano de 2016 foi de R\$ 188.092.813,50. Somamos a esse gasto, a situação da conjuntura econômica, os cortes orçamentários no âmbito das políticas públicas de saúde, que podem impactar diretamente no tratamento de HIV/AIDS no Brasil (Chaves et al, 2018)<sup>5</sup>.

Cabe ainda ressaltar que as consequências geradas pela crise econômica e sanitária em decorrência da pandemia da Covid-19 em 2020 alertaram para a necessidade de reivindicar estratégias que fortaleçam a saúde pública e o acesso a tratamentos para os cidadãos brasileiros. Setenta e três países alertaram que correm o risco de falta de medicamentos antirretrovirais em razão da pandemia de

---

<sup>3</sup> Paula, J. IAS 2019: Organização Mundial de Saúde recomenda dolutegravir como tratamento de primeira linha para todos. Agência Aids, 2019. Disponível em: <http://agenciaaids.com.br/noticia/ias-2019-organizacao-mundial-de-saude-recomenda-dolutegravir-como-tratamento-de-primeira-linha-para-todos/>.

<sup>4</sup> Oliveira, V. Farmanguinhos obtém registro de mais um antirretroviral. Portal Fiocruz, 2020. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/farmanguinhos-obtem-registro-de-mais-um-antirretroviral>.

<sup>5</sup> Chaves, GC et al. Medicamentos em situação de exclusividade financiados pelo Ministério da Saúde: Análise da situação patentária e das compras públicas. Rio de Janeiro: Fiocruz, Ensp, 2018. Disponível em: [https://naf.ensp.fiocruz.br/sites/default/files/relatorio\\_projeto\\_monopolio\\_v\\_final\\_divulgacao\\_18\\_12\\_2018.pdf](https://naf.ensp.fiocruz.br/sites/default/files/relatorio_projeto_monopolio_v_final_divulgacao_18_12_2018.pdf).

Covid-19, de acordo com uma nova pesquisa da OMS realizada antes da conferência semestral da Sociedade Internacional de AIDS. Vinte e quatro países relataram ter um estoque criticamente baixo de antirretrovirais ou interrupções no fornecimento desses medicamentos que salvam vidas<sup>6</sup>.

Em junho de 2022, 460.447 pessoas utilizavam o dolutegravir na terapia antirretroviral ao HIV<sup>7</sup>. Dados recentes sobre o contrato da União com o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes (Lafepe) para produção de dolutegravir 50 mg (contrato nº 273/2021) apontaram para gastos totais de R\$ 325.950.000,00, um valor de R\$ 4,10 por comprimido<sup>8</sup>. A contratação desse antirretroviral pelo Lafepe, que produz o medicamento genérico, representa uma economia de R\$ 38.438.250,00, devido à diferença de preço entre o Lafepe e o Instituto de Tecnologia em Fármacos da Fundação Oswaldo Cruz (Farmanguinhos/Fiocruz) - R\$ 4,5835/comprimido<sup>9</sup>.

A suspensão do contrato com o Lafepe pode apresentar como impactos: redução da programação de compra para 2022 para atenuar o impacto no orçamento do Ministério da Saúde por conta do preço superior de Farmanguinhos, redução da cobertura dos tratamentos e profilaxias com o dolutegravir na rede pública de saúde, redução significativa dos estoques e comprometimento do atendimento regular da demanda no Brasil, devido à capacidade produtiva de Farmanguinhos. Trata-se de uma situação de elevada gravidade, sendo assim, é necessário que se leve em consideração tal situação que envolve os riscos de

---

<sup>6</sup> OPAS, 2020. OMS: acesso a medicamentos para HIV foi severamente impactado pela COVID-19. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6214:oms-acesso-a-medicamentos-para-hiv-foi-severamente-impactado-pela-covid-19&Itemid=812](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6214:oms-acesso-a-medicamentos-para-hiv-foi-severamente-impactado-pela-covid-19&Itemid=812).

<sup>7</sup> Despacho do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, do Ministério da Saúde, de 12/07/2022 (NUP: 25072.025876/2022-60) (obtido por meio da Lei de Acesso à Informação).

<sup>8</sup> Contrato nº 273/2021. Lei de Acesso à Informação. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2021/contrato-no-273-2021-processo-no-25000-062434-2021-67-data-19-11-2021>. Acesso em: 08/08/2022

<sup>9</sup> Despacho CGAHV/DCCI/SVS/MS (0026882318) do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, do Ministério da Saúde, em 12/05/2022 (juntado aos autos do processo Nº 5005427-49.2022.4.02.5101/RJ em 27/07/2022).

barreira econômica e conseqüentemente de acesso ao tratamento com dolutegravir que essa situação de monopólio pode acarretar.<sup>10</sup>

## II. HISTÓRICO DA PATENTE PI0610030-9 NO BRASIL

1. A patente **PI0610030-9** foi depositada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) em 28 de abril de 2006 com 56 reivindicações, apresentando prioridade unionista de 28 de abril de 2005.
2. Em 13 de dezembro de 2016, foi publicada a concessão do exame prioritário da patente **PI0610030-9**.
3. Em 13 de setembro de 2017, a Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (ABIA), integrante do Grupo de Trabalho sobre Propriedade Intelectual (GTPI), apresentou extenso subsídio à patente **PI0610030-9**, contrariando suas reivindicações, destacando a **falta de atividade inventiva e de suficiência descritiva** no quadro reivindicatório.
4. Em 04 de outubro de 2017, em seu primeiro subsídio, a Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A reforçou os argumentos da ausência de atividade inventiva e novidade da matéria.
5. Em 20 de fevereiro de 2018, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu a anuência ao **PI0610030-9**, **apresentando subsídio contendo argumentos contrários à concessão**, segundo a LPI.
6. Em 08 de maio de 2018, o INPI publicou parecer técnico, definindo que **os compostos derivam de matéria óbvia, carecendo de atividade inventiva**.
7. Como resposta ao parecer do INPI, as titulares da patente protocolaram um recurso junto ao órgão no dia 06 de agosto de 2018, no qual reduziu o quadro reivindicatório (QR) de 56 para 7 reivindicações. O novo QR, apresentado 12 anos após o depósito inicial da patente, destacou os compostos dolutegravir

<sup>10</sup> Despacho CGAHV/DCCI/SVS/MS (0025042215) do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, do Ministério da Saúde, em 27/01/2022 (juntado aos autos do processo N° 5005427-49.2022.4.02.5101/RJ em 27/07/2022).



- e seu homólogo cabotegravir, **apresentando dados adicionais** sobre: estereoquímica, propriedades físico-químicas, propriedades farmacocinética e propriedades farmacodinâmicas dos compostos, **que não estavam no relatório descritivo original.**
8. Em 31 de agosto de 2018, em seu segundo subsídio, a Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A analisou o novo QR, **denunciando a inclusão de matéria no relatório descritivo**, que fere o artigo 32 da LPI. Acrescentou que os documentos de prioridades não destacavam o dolutegravir, reforçou a falta de atividade inventiva, tendo em vista que as moléculas reivindicadas fazem parte do estado da técnica. Em 10 de novembro de 2018, a Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A submeteu seu terceiro subsídio, **reforçando que a matéria carece de atividade inventiva**, conforme dispõe os artigos 8º e 13 da LPI.
  9. Em 26 de fevereiro de 2019, foi publicado um segundo parecer técnico do INPI, tendo em vista o novo QR apresentado pelas titulares e os subsídios apresentados pela Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A. Importante destacar que o INPI **considerou como data efetiva para análise da matéria 28 de abril de 2006** (a data de depósito do PCT), **incorporando documentos anteriores no estado da técnica e reiterando a falta de atividade inventiva.**
  10. Em resposta, as titulares da patente submeteram, em 27 de maio de 2019, um novo recurso apresentando seus argumentos em favor de seus compostos. As titulares contrataram pareceres de pesquisadores e profissionais da área para defender a patenteabilidade dos compostos dolutegravir e cabotegravir. Além disso, **acrescentou dados correlacionando a estereoquímica dos compostos e suas propriedades farmacocinéticas.** Importante frisar que **tanto os artigos apresentados quanto às informações presentes nos pareceres dos especialistas contratados não constavam no relatório descritivo inicialmente apresentado em 2006.**





11. Em 11 de julho de 2019, a Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A apresentou um quarto subsídio também acompanhado de pareceres de pesquisadores e profissionais da área, **reforçando a falta de atividade inventiva e derivação de matéria óbvia**. Por fim, apresentaram dados que confrontam os argumentos dos pareceristas contratados pelas titulares, que em muitos momentos tinham como objetivo não só trazer novas informações de cunho técnico, mas desqualificar o parecer do INPI, apesar das falhas estruturais da patente quanto à suficiência descritiva e à ausência da atividade inventiva.
12. Em 21 de agosto de 2019, a ABIA apresentou um segundo subsídio à patente **PI0610030-9**, no qual discute informações apresentadas pelos pareceristas contratados pelos titulares da patente, reafirmando a **falta de atividade inventiva e de suficiência descritiva** da patente.
13. Em resposta aos subsídios da Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A e da ABIA, as titulares apresentaram nova manifestação pela concessão da patente em 15 de maio de 2020.
14. Em 23 de junho de 2020, a Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A apresentou um quinto subsídio com argumentos sobre **a falta de atividade inventiva** da patente.
15. Em 21 de agosto de 2020, o INPI emitiu um parecer final deferindo a patente, cuja emissão da carta-patente aconteceu em 15 de setembro de 2020.
16. Em 27 de agosto de 2020, a Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A protocolou um Mandado de Segurança - Processo nº 5005427-49.2022.4.02.5101 - contra ato administrativo do INPI de concessão da carta patente **PI0610030-9**, sob a alegação de que as fundamentações da concessão apontam para o descumprimento do artigo 25 da LPI pelas titulares, o que inviabiliza a patente.
17. Em 03 de setembro de 2020, foi deferida a tutela de urgência para suspender a eficácia do ato de concessão da patente **PI0610030-9**, até o julgamento do mérito da apelação interposta nos autos do mandado de segurança nº



- 5054471-08.2020.4.02.5101/RJ, no qual a Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A figura como parte autora.
18. Em 11 de novembro de 2020, sentença, no âmbito do MS Processo nº 5005427-49.2022.4.02.5101, declarou que a Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A não tinha legitimidade ativa para impetrar Mandado de Segurança contra ato do INPI. Assim, o Agravo de Instrumento perdeu o objeto e o ato de concessão da patente retomou os efeitos.
  19. Em 19 de janeiro de 2021, a ABIA deu início a um Processo Administrativo de Nulidade (PAN) por meio da petição nº 870210006696, apresentando todos os motivos pelos quais a concessão dessa patente foi indevida e requerendo a nulidade da mesma. Em suma, foi demonstrado que a invenção **não atendia** ao requisito da **atividade inventiva** (artigos 8º e 13 da LPI), que o pedido de patente não possuía **precisão e suficiência descritiva** (artigos 24 e 25 da LPI) e que houve **acréscimo extemporâneo de matéria** (artigo 32 da LPI).
  20. Em 23 de março de 2021 (RPI nº 2620), o INPI notificou as titulares da patente em relação à instauração do PAN.
  21. Em 21 de maio de 2021, a interessada Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A apresentou subsídio ao exame técnico por meio da petição nº 870210046027. Entretanto, a petição não foi conhecida pelo INPI por não ter fundamentação legal.
  22. Em 24 de maio de 2021, as titulares apresentaram sua Manifestação ao PAN, por meio da petição nº 870210046625.
  23. Em 02 de dezembro de 2021, foi deferida a tutela de urgência para suspender a eficácia do ato de concessão da patente **PI0610030-9**, até o julgamento do mérito da apelação interposta nos autos do Mandado de Segurança nº 5054471-08.2020.4.02.5101, fazendo com que a patente voltasse ao status de pedido de patente.
  24. Em 06 de dezembro de 2021, a maioria da 2ª Turma Especializada do Tribunal Regional Federal da 2ª Região, no âmbito da Apelação Cível da



ação do Mandado de Segurança nos autos nº 5054471-08.2020.4.02.5101/RJ, rejeitou a apelação da Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A, manteve a sentença de 1ª instância e decidiu que não havia legitimidade ativa da Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A para requerer a nulidade de ato administrativo relativo ao pedido de patente.

25. Em 09 de dezembro de 2021, a 2ª Turma Especializada do Tribunal Regional Federal da 2ª Região decidiu, por maioria, pelo indeferimento da tutela (TUTELA ANTECIPADA ANTECEDENTE (TURMA) Nº 5015433-63.2020.4.02.0000/RJ) de modo que, o status da patente permaneceu como concedida, até que se decida o PAN em curso no INPI.
26. Em 26 de janeiro de 2022, o relator da 2ª Câmara Reservada de Direito Empresarial do Tribunal de Justiça de São Paulo, no âmbito de recurso de agravo de instrumento impetrado pela Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A, suspendeu a decisão de 1ª instância que impedia a comercialização do dolutegravir.
27. Em 28 de janeiro de 2022, a empresa Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A ingressou com uma Ação Judicial na 13ª Vara Federal do Rio de Janeiro, processo 5005427-49.2022.4.02.5101, em face ao INPI e das empresas VIIV Healthcare Company e Shionogi & CO., LTD., na qual requer a nulidade da patente e a concessão da tutela de urgência com vista suspender os efeitos da invenção, ao menos inter partes, em favor da autora, seu grupo econômico e sociedade coligada em parceiros no desenvolvimento produtivo para fornecimento ao Ministério da Saúde.
28. Em 10 de fevereiro de 2022, a Anvisa emitiu o Relatório Técnico de Patenteabilidade (nº 001/22/PPROI/GGMED/ANVISA), apresentado em 17 de março de 2022 (evento 37), no âmbito do processo 5005427-49.2022.4.02.5101/RJ, perante à 13ª Vara Federal da Seção Judiciária do Rio de Janeiro (doravante “Relatório da Anvisa”), concluindo



pela **ausência de atividade inventiva e suficiência descritiva e conteúdo não fundamentado nas reivindicações** na patente.

29. Em 29 de março de 2022, a 2ª Câmara Reservada de Direito Empresarial do Tribunal de Justiça de São Paulo, no âmbito de recurso de agravo de instrumento impetrado pela Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A, confirmou a decisão do relator, que suspendeu a decisão de 1ª instância que impedia a comercialização do dolutegravir.
30. Em 17 de maio de 2022, o INPI publicou parecer técnico sugerindo a manutenção da concessão da patente **PI0610030-9** e intimando as titulares e a requerente do PAN a se manifestarem no prazo de 60 dias.
31. Em 06 de junho de 2022 (evento 68), as titulares da patente apresentaram uma contestação no âmbito do processo 5005427-49.2022.4.02.5101/RJ, perante à 13ª Vara Federal da Seção Judiciária do Rio de Janeiro (doravante “Contestação das Titulares”).
32. Em 07 de junho de 2022, o INPI publicou (RPI nº 2683) a decisão do juízo da 13ª Vara Federal do Rio de Janeiro, em que este deferiu o pedido de tutela de urgência, para suspender os efeitos da patente **PI0610030-9**, exclusivamente em relação à empresa autora Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A, todo o seu grupo econômico e sociedades coligadas e parceiro no desenvolvimento produtivo para fornecimento ao Ministério da Saúde (Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes S/A - Lafepe), até ulterior decisão do juízo (Processo nº 5005427-49.2022.4.02.5101, Despacho, Evento 48).
33. Em 11 de julho de 2022, as titulares apresentaram sua segunda Manifestação ao PAN por meio da petição nº 870220061021, afirmando como correta a decisão do INPI de manter a validade da patente e reiterando seus argumentos.
34. Em 16 de julho de 2022, a ABIA também protocolou sua Manifestação por meio da petição nº 870220062801, destacando a mudança de posicionamento dos pareceres do INPI e a reformulação do problema e



solução técnica apresentada pelas titulares. Os argumentos contrários à patenteabilidade, como a falta de atividade inventiva, a falta de suficiência descritiva e o acréscimo de matéria, também foram reforçados.

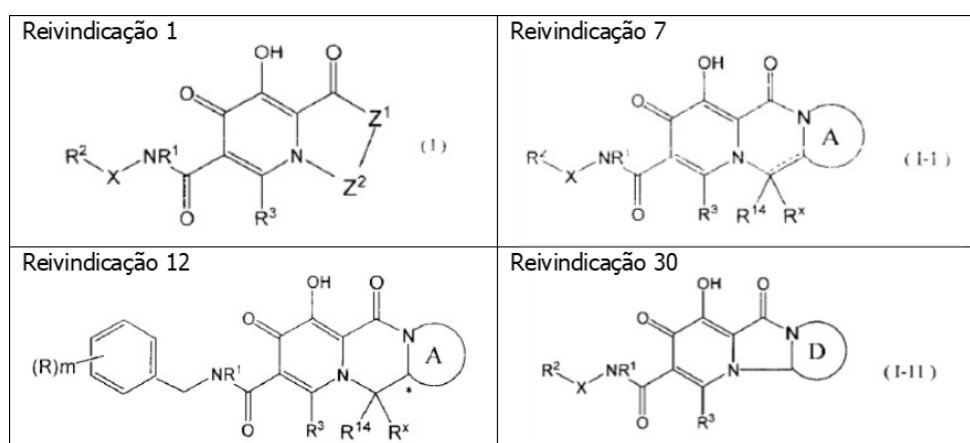
35. Em 19 de julho de 2022, o INPI publicou (RPI nº 2689) a decisão do Tribunal Regional Federal da 2ª Região, no âmbito do Agravo de Instrumento nº 5008464-61.2022.4.02.0000/RJ, em que foi deferido o efeito suspensivo, para suspender a decisão do juízo da 13ª Vara Federal do Rio de Janeiro que suspendia os efeitos da patente **PI0610030-9**.
36. Em 17 de agosto de 2022 (evento 86), o INPI apresentou uma contestação no âmbito do processo 5005427-49.2022.4.02.5101, perante à 13ª Vara Federal da Seção Judiciária do Rio de Janeiro (doravante “Contestação do INPI”).

### III. SOBRE O CONTEÚDO DA PATENTE PI0610030-9

A patente **PI0610030-9** tem como prioridade os documentos JP2005131161 de 28/04/2005 e JP2005312076 de 27/10/2005. Apesar dos documentos originários descreverem fórmulas Markush compreendendo milhares de compostos, o exemplo Y-3, que as titulares atribuem à síntese do dolutegravir, não estava descrito em nenhum dos documentos de prioridade e somente foi adicionado no depósito internacional PCT em 28/04/2006.

A patente **PI0610030-9**, então depositada em 2006, abrangia uma infinidade de possíveis compostos protegidos por meio de quatro fórmulas Markush (Figura 1). Todas as fórmulas Markush continham as três porções moleculares comumente encontradas nos compostos conhecidos como inibidores de HIV-integrase: porção halobenzil, porção carbamoil e porção diceto-ácido. A porção diceto-ácido é apresentada na configuração de carbociclos ou heterociclos fundidos, podendo conter de dois até cinco ciclos, sem qualquer menção sobre predileção a um tipo de estrutura em detrimento de outras.

Por meio de 56 reivindicações, o escopo da proteção abrangia, além de compostos derivados das fórmulas Markush, alguns compostos selecionados, composições farmacêuticas, processos de produção, método de tratamento e uso.



**Figura 1:** Fórmulas Markush do quadro reivindicatório inicialmente apresentado no pedido **PI0610030-9** (páginas 1, 6, 8 e 14)

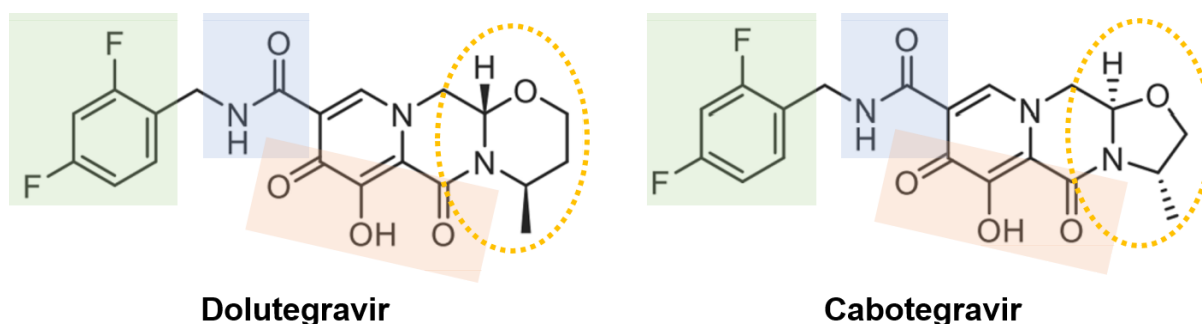
No decorrer do período de análise, o conteúdo da patente foi reduzido. As estruturas Markush, as inúmeras possibilidades de compostos e as reivindicações de método de tratamento foram retiradas, até chegar no atual quadro reivindicatório, que é composto por 7 reivindicações: de produto (restritas às estruturas do dolutegravir, do cabotegravir e seus sais de sódio), de composição farmacêutica e de uso para profilaxia ou tratamento de infecção por HIV (Quadro 1).

**Quadro 1:** Síntese das reivindicações da patente **PI0610030-9**

TIPO DE PROTEÇÃO	REIVINDICAÇÕES	DETALHES
Compostos	1 e 2	cabotegravir ou dolutegravir e seus sais sódicos
Composição farmacêutica	3 a 5	composição farmacêutica
Composto	6	composto para uso
Uso	7	uso de composto

## Compostos cabotegravir e dolutegravir

Os dois compostos reivindicados (dolutegravir e cabotegravir, Figura 2) na reivindicação 1 (ou na forma de sal de sódio, na reivindicação 2) apresentam em sua estrutura uma porção farmacofórica, que é um padrão molecular definido presente em diferentes moléculas, responsável pela ação farmacológica no sítio ativo. Essa porção farmacofórica é composta por três subunidades: diceto-ácido, carbamoil e halobenziil (Figura 2).



**Figura 2:** Estrutura do dolutegravir e do cabotegravir com destaque para a subunidade halobenziil (em verde), a porção carbamoil (em azul), e o grupamento diceto-ácido (em vermelho). A diferença entre as duas estruturas na extremidade tricíclica encontra-se destacada em amarelo, à direita.

O **grupamento diceto-ácido** (destaque vermelho, Figura 2) é parte essencial para atividade inibidora de HIV integrase nas moléculas e já havia sido descrito como grupo farmacofórico no estado da técnica por meio de inúmeras publicações e patentes: composto L-731-988 em Wai *et al.* (2000)<sup>11</sup>, composto S-1360 em Hazuda *et al.* (2000)<sup>12</sup> e compostos 377 e 378 em US2005054645 (D1).

A internalização desse grupo farmacofórico diceto-ácido em anéis aromáticos já havia sido explorada na patente WO2003035076 e a internalização do grupo

<sup>11</sup> Wai, JS *et al.* 4-Aryl-2,4-dioxobutanoic Acid Inhibitors of HIV-1 Integrase and Viral Replication in Cells *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 43, n. 26, 2000.

<sup>12</sup> Hazuda, DJ *et al.* Inhibitors of Strand Transfer That Prevent Integration and Inhibit HIV-1 Replication in Cells. *Science*, v. 287, n. 5453, p. 646–650, 2000.



farmacofórico em anéis bicíclicos também já havia sido explorada em WO2004058756, WO2005092099 e US2005054645. A **internalização do grupo farmacofórico em anéis de tricíclicos** foi explorada nas anterioridades WO2005110415 e Verschueren *et al.* (2005) (**D3**). A parte mais importante desses compostos tricíclicos são os pontos de interação com o receptor, ou seja, a subunidade diceto-ácido (similar entre os compostos do estado da técnica e os compostos dolutegravir e cabotegravir), e não necessariamente apenas a estrutura tricíclica.

A **subunidade carbamoil** (destaque azul, Figura 2) está presente em inúmeros compostos já descritos, destacando os compostos 377 e 378 de US2005054645, que apresentam grande similaridade estrutural com o dolutegravir e o cabotegravir. Essa subunidade possui propriedades que compõem os requisitos para quelar metais em conjunto com a subunidade diceto-ácido.

A **subunidade halobenzil**, ou especificamente 2,4-difluorfenil (destaque verde, Figura 2), e a importância de grupos hidrofóbicos para interação com a enzima já estavam enunciadas no estado da técnica. A posição e quantidade dos átomos de flúor no anel aromático são fatores importantes e comumente considerados por um técnico no assunto na construção de compostos congêneres em qualquer projeto de pesquisa.

Variações para além da porção farmacofórica em moléculas com atividade inibidora da HIV integrase estão presentes em diversos compostos. Contudo, essas variações não influenciam na atividade farmacológica requerida para esses compostos.

### **Composição farmacêutica e uso**

As reivindicações dependentes 3, 4 e 5 tratam de composições farmacêuticas, compreendendo um dos compostos das reivindicações 1 e 2 e um veículo ou diluente (reivindicação 3), um agente anti-HIV (reivindicação 4) e que compreende pelo menos um agente terapêutico adicional, selecionado a partir de



inibidores de transcriptase reversa e inibidores de protease (reivindicação 5). Ressalta-se, porém, que tais composições não estão descritas no relatório descritivo.

A reivindicação dependente 6 caracteriza o composto pelo fato de ser utilizado em terapia médica, uma característica que não define claramente o composto. Já a reivindicação dependente 7 requer proteção para o uso de um composto caracterizado pelo fato de ser para manufatura de um medicamento para tratamento ou profilaxia de uma infecção por HIV.

#### **IV. SOBRE ALEGAÇÕES IMPRECISAS DAS TITULARES DA PATENTE PI0610030-9 EM SUA CONTESTAÇÃO**

Em sua contestação, apresentada em 06 de junho de 2022 no âmbito do processo 5005427-49.2022.4.02.5101/RJ, ao descrever os fatos anteriores, as titulares da patente **PI0610030-9** fazem determinadas alegações que carecem de precisão e/ou esclarecimentos.

Inicialmente, é importante frisar que o registro sanitário não se confunde com a análise dos requisitos patentários ou com a anuência prévia pela Anvisa no âmbito da análise das patentes, como sugerido na Contestação das Titulares.

5. A hígida patente PI0610030-9 confere proteção para o dolutegravir, isto é, o insumo farmacêutico ativo (IFA) do medicamento TIVICAY®, cujo registro sanitário, devidamente concedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 24.2.2014, é da GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA.

6. A concessão desse registro sanitário é a prova cabal de que a ANVISA, tomando por base uma série de estudos clínicos, constatou a eficácia do dolutegravir no tratamento da infecção pelo vírus HIV, que trouxe enorme contribuição à sociedade para o combate desse vírus. (Contestação das Titulares, item II, página 2)

**A concessão de registro sanitário não atesta patenteabilidade.** Além disso, a própria Anvisa apresentou dois relatórios a respeito da patenteabilidade do **PI0610030-9** em 2018 e em 2022, de acordo com seus quadros reivindicatórios. No

subsídio ao exame de patentes (parecer nº 43/18, de 20/02/2018), considerando o quadro reivindicatório apresentado nas petições 020070151695 (reivindicações 1-24, 24-34) e 020070182019 (reivindicações 22 e 23), **destacou a falta de novidade e atividade inventiva** da matéria pleiteada frente a D1. No Relatório Técnico de Patenteabilidade, a Anvisa concluiu novamente que **não há atividade inventiva e nem suficiência descritiva do relatório, e que os objetos pleiteados não se encontram fundamentados nas reivindicações** (página 9).

Também se faz necessário e importante lembrar que o INPI não atesta a eficácia e os benefícios de determinado composto, conforme alegado na Contestação das Titulares. Compete a esse órgão a análise dos requisitos de patenteabilidade previstos na LPI.

8. Ou seja, o dolutegravir, objeto da patente PI0610030-9, teve sua eficácia e benefícios reconhecidos e atestados pelo INPI, pela ANVISA e pela ABIA, corroborando a importância, superioridade e destaque do dito fármaco para tratar infecção pelo vírus HIV e, assim, contribuir para a sociedade brasileira e mundial. (Contestação das Titulares, item II, página 3)

De forma semelhante, a ABIA não é responsável por atestar a eficácia de determinado tratamento, como afirmado pelas titulares. Ademais, **reconhecer a importância do dolutegravir para o tratamento da AIDS**, interpretado pelas titulares em sua manifestação ao processo administrativo como reconhecimento do “absoluto ineditismo e superioridade da invenção desenvolvida pelas Titulares” **não vincula a sua patenteabilidade ou o atendimento aos requisitos da LPI.**

Em verdade, as declarações da ABIA somente mostram que a Associação reconhece o absoluto ineditismo e superioridade da invenção desenvolvida pelas Titulares, protegida pela patente PI0610030-9, e que, apesar disso, tentam alterar o entendimento do INPI com base em documentos já apresentados e discutidos no processo de exame, a saber US2005054645 (D1), WO2005110415 (D2), Verschueren et al. (2005) (D3) e Hoshino, K. et al. (1991) (D4). (Manifestação ao PAN, Protocolo 870210046625, página 4)

Portanto, é necessário identificar com clareza e honestidade o papel desempenhado pelos organismos envolvidos em todo o processo de exame de um pedido de patente para então dar continuidade à análise.

## V. O ESTADO DA TÉCNICA E O PROBLEMA TÉCNICO

### V.A Anterioridades

**D1:** US2005054645 (WO2005016927), depositado por Miyazaki Susumu et al, publicado em 10/05/2005, com PCT/JP04/11869 de 12/08/2004.

**D2:** WO2005110415, depositado por Merck & Co Inc, publicado em 24/11/2005.

**D3:** Verschueren, WG *et al.* Design and Optimization of Tricyclic Phtalimide Analogues as Novel Inhibitors of HIV-1 Integrase. J. Med. Chem, v. 48, p. 1930-1940, 2005. doi: 10.1021/jm049559q.

**D4:** Hoshino, K *et al.* Significance of the Methyl Group on the Oxazine Ring of Ofloxacin Derivatives in the Inhibition of Bacterial and Mammalian Type II Topoisomerases. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 35, n. 2, p. 309-312, 1991. doi: 10.1128/aac.35.2.309

**D5:** WO200027366. Pharmaceutical formulation comprising omeprazole. Data de prioridade: 05/11/1998.

**D6:** US5006344. Fosinopril tablet formulations. Data de prioridade: 10/07/1989.

**D7:** EP0004040. Pharmaceutical compositions having analgesic properties comprising a compound selected from d and dl phenylalanine, d and dl leucine and hydrocinnamic acid in the unit dose of at least 200MG. Data de prioridade: 05/10/1983.

## V.B Estabelecimento do estado da técnica mais próximo

Segundo as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco II (Resolução nº 169/2016), para a análise de patenteabilidade no que concerne à atividade inventiva de uma invenção, é fundamental o estabelecimento do estado da técnica mais próximo no momento do depósito da patente (neste caso, a prioridade unionista data de 28 de abril de 2005). Em outras palavras, deve-se definir o estado do saber no momento em que a matéria foi reivindicada, sendo este constituído por um ou mais documentos relacionados ao campo técnico.

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

(i) **Um ou mais documentos** existentes no mesmo campo técnico que o da invenção reivindicada, em que o problema técnico a ser solucionado, os efeitos técnicos ou o uso pretendido são os mais próximos da invenção reivindicada; ou que descrevem o maior número de características técnicas da invenção reivindicada; ou (ii) **um ou mais documentos** existentes que, apesar de ser em um campo técnico diferente do campo da invenção reivindicada, é capaz de realizar a função da invenção, e descreve o maior número de características técnicas da invenção. (Resolução nº 169/2016, item 5.10, grifos nossos)

**D1** (especificamente os compostos 377 e 378 revelados), de prioridade unionista de 12 de agosto de 2004, constitui o documento do **estado da técnica mais próximo**, já que descreve (i) compostos com atividade inibidora da HIV integrase que (ii) contém as três regiões farmacofóricas: o grupo carbamoil, a região diceto-ácida e o halobenzil. A partir dessa anterioridade, um técnico no assunto estaria altamente motivado a manter essas unidades estruturais e buscar possibilidades de modificações nas moléculas conhecidas.

Além de **D1**, os documentos WO2005110415 (**D2**) e Verschueren *et al.* (2005) (**D3**) tratam de compostos inibidores da HIV integrase que ensinam a importância dos anéis tricíclicos como centro farmacofórico para essa atividade. **D2** revela compostos inibidores da integrase de HIV para o tratamento da infecção por HIV, enquanto **D3** aborda o design e otimização de análogos tricíclicos de ftalimida

como novos inibidores da integrase de HIV, configurando anterioridades provenientes do mesmo campo técnico da patente **PI0610030-9**.

Ao contrário do que o INPI afirmou em seu parecer, reiteramos que o documento Hoshino *et al.* (1991) (**D4**), que descreve compostos com atividade inibitória de topoisomerase com uma estrutura tricíclica contendo um anel 1,3-oxazina, é um documento importante do estado da técnica. Embora o artigo não verse diretamente sobre inibidores da integrase do HIV, é sabido que a integrase do HIV pertence à superfamília das topoisomerases, e que ambas são enzimas de ligação ao DNA terapeuticamente relevantes. Desta forma, um técnico no assunto, químico molecular e especialista em desenvolvimento de fármacos, teria acesso e especial interesse nesse estado da técnica para incluir as estruturas 1,3-oxazina ou 1,3-oxazolidina nos anéis tricíclicos do dolutegravir e do cabotegravir, respectivamente.

O parecer do INPI, que rejeita a anterioridade **D4** como parte do estado da técnica mais próximo, minimiza o que seria uma abordagem metodológica fundamental na pesquisa científica. O vencedor do prêmio Nobel James Black, e um dos mais importantes pesquisadores da química medicinal, definiu que: “*The most fruitful basis of the discovery of a new drug is to start with an old drug*”, em tradução livre: O princípio mais frutífero para descoberta de novos fármacos é partir de fármacos já conhecidos. Soma-se a isso o fato da semelhança entre alguns alvos do HIV, quanto ao mecanismo e estrutura, como é o caso de isomerases a topoisomerase no HIV, destacado em algumas referências anteriores à patente<sup>13</sup>. Nesse sentido, um técnico de assunto seria motivado a planejar compostos inibidores da HIV-integrase a partir das características dos compostos de **D4**.

Sobre a combinação de anterioridades para avaliação da atividade inventiva, as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco II, estabelecem que:

---

<sup>13</sup> A) Andréola ML. Closely related antiretroviral agents as inhibitors of two HIV-1 enzymes, ribonuclease H and integrase: "killing two birds with one stone". *Curr Pharm Des.* 2004;10(30):3713-23. doi: 10.2174/1381612043382648. B) Hwang Y, Rhodes D, Bushman F. Rapid microtiter assays for poxvirus topoisomerase, mammalian type IB topoisomerase and HIV-1 integrase: application to inhibitor isolation. *Nucleic Acids Res.* 2000;28(24):4884-4892. doi:10.1093/nar/28.24.4884



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

(i) se o conteúdo dos documentos é tal que **um técnico no assunto seria capaz de combiná-los** diante do problema solucionado pela invenção;

(ii) se os documentos são provenientes de **campos técnicos similares, próximos**, ou se os documentos são pertinentes a um problema particular com o qual a invenção está relacionada; e

(iii) se a combinação de duas ou mais partes de um mesmo documento poderia ser óbvia **se existe uma base razoável para que um técnico no assunto associe estas partes** entre si.  
(Resolução n° 169/2016, item 5.22, grifos nossos)

Para avaliar a atividade inventiva, um técnico no assunto precisa revisar o “estado da arte”, considerando as estruturas das macromoléculas e os alvos farmacológicos, no caso, enzimas importantes que envolvem o problema particular da fisiopatologia do HIV. **Os documentos D1, D2 e D4 podem ser combinados por um técnico no assunto para avaliação da atividade inventiva**, devido às semelhanças estruturais das moléculas e às semelhanças mecânicas e estruturais dos alvos farmacológicos.

## **V.C Considerações sobre o viés em retrospectiva**

Na análise de um pedido de patente, especial atenção deve ser dada quanto ao viés em retrospectiva, isto é, o desenvolvimento de uma análise que busca justificar a escolha passada com base em dados atuais. De forma semelhante, a justificativa de efeitos técnicos com base em ensaios *a posteriori*, desconhecidos à época do depósito de pedido de patente, deve ser cautelosamente analisada.

Especialmente na situação peculiar de exames de patentes no Brasil, que ocorrem após uma década do depósito do pedido devido ao *backlog* de patentes do INPI, é muito importante o cuidado para se evitar uma análise com o viés em retrospectiva. Essa forma de análise parece achar, *a posteriori*, dados que comprovam efeitos nunca mencionados na época do depósito do pedido da patente.

Precisamente no caso da patente **PI0610030-9**, não era sabido no momento do depósito da patente que a estrutura dos compostos dolutegravir e cabotegravir teriam sua importância para os efeitos observados em ensaios posteriores. Tanto é que a síntese do dolutegravir (exemplo Y-3 no relatório descritivo) não estava nos documentos de prioridade unionista (JP2005131161 e JP2005312076), somente foi adicionada no depósito internacional PCT em 28/04/2006.

Dados posteriores e ao longo de mais de uma década moldaram a patente **PI0610030-9**, tornando possível a adoção de uma narrativa que passasse a justificar preferências estruturais. Como consequência, o risco de uma restrição de escopo foi minimizado, passando a proteger uma matéria da qual não se conheciam nitidamente suas propriedades e seu mérito no momento do depósito da patente. Soma-se, ainda, o argumento da possível falta de racionalidade no planejamento molecular, amparado no próprio parecer do INPI, que considera possível viés retrospectivo:

Ou seja, na época do depósito do pedido, as alterações estruturais propostas abrangeram uma série de diferentes estratégias, levando à conclusão de que as alterações foram realizadas com base em “tentativa e erro”. (Parecer do INPI - RPI nº 2590 de 25/08/2020, página 7)

Ademais, em manifestação (petição nº 870210046625, 24/05/2021, página 11) ao processo de nulidade de patente protocolado no INPI, as titulares admitem que “sob a perspectiva do técnico no assunto à época anterior da data da prioridade da patente **PI0610030-9**, não se tinha ciência de qual era a invenção” (grifo nosso).

As Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco II, esclarecem que o efeito técnico obtido com o objeto pleiteado deve ser reconhecido pelo técnico no assunto a partir do que é apresentado na matéria inicialmente revelada, ou seja, no momento do depósito do pedido de patente.

5.15 Como princípio, qualquer efeito técnico de uma invenção pode ser utilizado como base para a reformulação do problema técnico,



desde que o efeito técnico possa ser reconhecido por um técnico no assunto a partir do que é apresentado no relatório descritivo. (Resolução nº 169/2016, item 5.15, grifo nosso)

Com efeito, apontamos, neste documento, o desconhecimento do efeito técnico pelo técnico no assunto a partir do que é revelado no relatório descritivo inicialmente apresentado na patente **PI0610030-9**.

### V.D Sobre a reformulação do problema técnico e o acréscimo de matéria

O **problema do estado da técnica**, tal como enunciado no relatório descritivo da patente **PI0610030-9** como depositada, trata-se do desenvolvimento de novos compostos com atividade inibidora de integrase para o tratamento de HIV (Figura 3).

Problema a ser Resolvido pela Invenção  
O desenvolvimento de um novo inibidor da integrase tem sido desejado.

**Figura 3:** Trecho do relatório descritivo de **PI0610030-9** (página 2)

Tal problema do estado da técnica foi reforçado no documento de Contestação das Titulares:

Apesar dessa classe de inibidores, o combate ao vírus HIV ainda não era eficiente, sendo necessário o desenvolvimento de composto inibidor da enzima integrase do HIV<sup>15</sup> de forma mais potente para impedir a plenitude do ciclo de vida do dito vírus. (Contestação das Titulares, página 14)

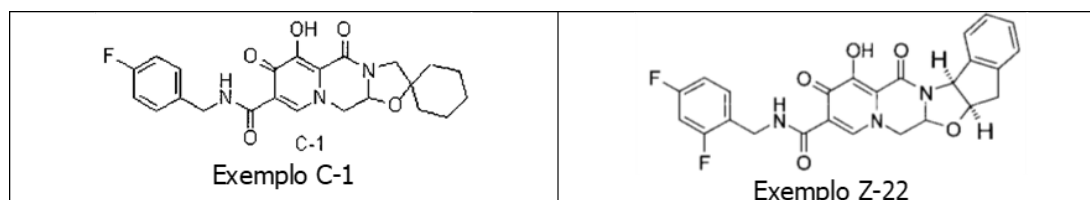
A **solução técnica** apresentada para o problema identificado foi o desenvolvimento de um novo derivado carbamoilpiridona policíclico, ou seja, contendo essa porção da estrutura altamente variável e inespecífica, com potente atividade inibitória da enzima integrase (Figura 4).



Meios para Resolver o Problema
Os presentes inventores estudaram intensamente para descobrir que um novo derivado de carbamoilpiridona policíclico possui uma potente atividade inibitória da HIV integrase.

**Figura 4:** Trecho do relatório descritivo de **PI0610030-9** (página 3)

Para isso, fórmulas Markush foram inicialmente apresentadas, contendo inúmeros possíveis substituintes (Figura 1) e, conseqüentemente, incontáveis possibilidades estruturais. As inúmeras possibilidades de substituições do anel “A” (Figura 1, reivindicações 7 e 12) incluía heterocíclicos, que também continham substituintes e tais substituintes poderiam formar carbociclos ou heterociclos, os quais também poderiam conter substituintes, que poderiam formar outros carbociclos ou heterociclos (página 13 do relatório descritivo da **PI0610030-9**) - levando a uma gama muito variável de possibilidades de compostos, incluindo compostos quadricíclicos ou até mesmo pentacíclicos, os quais foram explicitamente descritos em exemplos no pedido (Figura 5).



**Figura 5:** Exemplos C-1 e Z-22 C do Relatório descritivo de **PI0610030-9**

A patente **PI0610030-9** foi depositada para buscar proteção a uma imensa família de compostos que foram promissores em estudos *in silico* e *in vitro* frente à HIV integrase. Logo, não havia, à época do depósito, testes biológicos confirmatórios suficientes para permitir a elucidação que determinada estrutura poderia possuir atividade farmacológica ou biológica de maior interesse (*lead compound*).

De forma semelhante, nenhuma preferência estrutural foi descrita ou defendida, especialmente no que concerne aos compostos tricíclicos (ou tricíclicos contendo anel com 1,3 heteroátomo). Tais compostos não foram descritos

inicialmente como soluções preferenciais para o problema do estado da técnica frente aos demais compostos inicialmente revelados, ficando claro que ainda não se conhecia quais dos compostos da família seriam mais promissores para desenvolvimentos clínicos e, certamente, não se conheciam as propriedades específicas do dolutegravir na época do seu depósito.

Ressalta-se que a definição correta do problema do estado da técnica é fundamental para avaliação da atividade inventiva. Ao longo do processo de análise da patente, o problema técnico foi reformulado para justificar a concessão indevida da patente, comprometendo a avaliação da atividade inventiva dos compostos dolutegravir e cabotegravir. A reformulação do problema técnico foi feita com base nos seguintes aspectos: características distintivas e preferência estereoquímica, dados experimentais sobre atividade biológica, superioridade farmacocinética e atividade contra cepas mutantes.

### **Características distintivas e preferência estereoquímica**

Em relação às características distintivas nas estruturas das moléculas, o parecer do INPI de agosto de 2020 apontou serem a presença de um grupo 2,4-difluorobenzila no lado direito das moléculas e a presença de um anel 4-metil-tetra-hidro[1,3]oxazina (dolutegravir) ou um anel 4-metil-tetra-hidro[1,3]oxazolidina (cabotegravir), fundido com o anel pirido[1,2a]pirazinadiona, formando um grupo tricíclico contendo 1,3 heteroátomo. Contudo, a enunciação dessas características distintivas faz parte de uma **análise imprópria em retrospectiva**, como pode-se notar no trecho a seguir.

Observou-se, portanto, que a estrutura tricíclica compreendendo o anel 1,3-oxazina do DTG não foi testada no presente pedido. No entanto, observou-se, também, que todos os compostos pleiteados apresentavam um terceiro anel (de cinco ou seis membros), com heteroátomos nas posições 1 e 3. (Parecer do INPI - RPI n° 2590 de 25/08/2020, página 12).

Essa característica sobre a presença do anel 1,3-oxazina nunca esteve enunciada em nenhum momento até o parecer supracitado do INPI (em agosto de

2020). Essa análise, em específico, buscou um elemento diferenciador para justificar, *a posteriori*, a concessão da patente. Como o próprio colegiado do INPI afirmou:

De fato, o que se observa é que os argumentos e resultados apresentados pela requerente pretendem criar, a posteriori, um novo problema do estado da técnica, o qual não se identifica no pedido original. Portanto, essa abordagem problema-solução não é originária do pedido e não pode ser aplicada na avaliação da atividade inventiva da matéria pleiteada. (Parecer do INPI - RPI nº 2590 de 25/08/2020, página 15)

A partir de ensaios posteriores e ao longo de todo o processo de análise da patente, a alegação de que o efeito técnico da patente **PI0610030-9** fosse devido à porção tricíclica contendo 1,3-heteroátomo passou a ser introduzida e sustentada. Argumentamos que essa alegação acrescenta matéria ao pedido original, notavelmente contrariando o artigo 32 da LPI.

Acréscimos e **limitações** devem todos ser fundamentados no relatório descritivo original, caso contrário, ficará configurada uma situação de acréscimo de matéria ao Pedido Original, o que é vetado pelo artigo 32 da LPI e, portanto, tais acréscimos serão rejeitados. (Resolução nº 93/2013, página 10, grifo nosso)

De forma semelhante, a Anvisa alegou em seu relatório técnico de patenteabilidade que a patente **PI0610030-9**, da forma como depositada, não trazia quaisquer informações a respeito de um efeito técnico superior associado ao dolutegravir e cabotegravir.

Tal questão, somada ao fato de que o pedido de patente, tal como depositado, não trazia quaisquer informações a respeito de um efeito técnico superior associado às substâncias preparadas nos exemplos Y-3 e Z-9 (dolutegravir e cabotegravir), são suficientes para caracterizar a ausência de atividade inventiva destas. O relatório descritivo carece de informações essenciais para a aferição do requisito de atividade inventiva da matéria pleiteada, que não atende ao requisito do art. 8º c/c 13 da LPI. (Relatório da Anvisa, página 5)

As próprias titulares, em seu documento de contestação, contradizem-se ao sugerir que o desenvolvimento de entidades químicas para o problema técnico incluíam os compostos cabotegravir e dolutegravir, mas que, na época do depósito, não se tinha preferência por esses ou quaisquer compostos.

32. Dentro desse contexto, a VIIV e a SHIONOGI, em colaboração, trabalharam para desenvolver várias novas entidades químicas, experimentar vários substituintes, sintetizar os novos compostos e testar o desempenho dos compostos em ensaios, resultando em nova entidade química que apresentou uma base para o desenvolvimento de uma nova geração de inibidores da enzima integrase, **incluindo os compostos cabotegravir e dolutegravir.**

68. (...) **já que o técnico no assunto**, antes de 28.4.2005<sup>55</sup>, **não tinha ciência do dolutegravir e cabotegravir** e, portanto, sua perspectiva de partida não pode levar em consideração as estruturas dos compostos que foram **tão somente posteriormente desenvolvidos**. (Contestação das Titulares, página 14, grifos nossos)

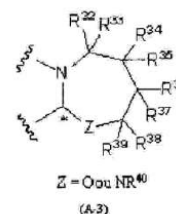
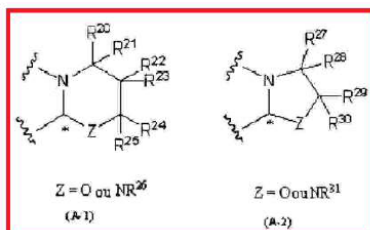
Logo, **a preferência estereoquímica dos compostos cabotegravir e dolutegravir não foi descrita, mencionada ou sugerida na matéria inicialmente revelada.** Em seu documento de Contestação, as titulares defendem que a patente **PI0610030-9** indica que compostos com anéis tricíclicos são preferidos como solução para proporcionar um potente efeito inibitório à enzima HIV-integrase.

62. De todo modo, apesar de a BLANVER tentar criar um cenário de que não existiria relevância para a configuração estrutural de anel tricíclico do dolutegravir e cabotegravir, o relatório descreve a preferência às estruturas de anéis tricíclicos como o de tais compostos<sup>47</sup>, inclusive à estereoquímica, e o relatório especificamente se refere a ambos os compostos e descreve meios de reproduzi-los (Exemplos Y-3 e Z-9<sup>48</sup>), além de testar a atividade do cabotegravir e de outros compostos com anéis tricíclicos em sua maioria<sup>49</sup>. Ou seja, a patente PI0610030-9 indica que compostos com anéis tricíclicos são preferidos como solução para proporcionar um potente efeito inibitório à enzima HIV-integrase. (Pág. 27)

<sup>47</sup> Vide, p.ex., página 44 do relatório [“Formas de realização mais preferíveis”] c/c página 48, linha 3, até página 49, linha 49, e página 50, linha 9, até a página 52, linha 9, do relatório da patente PI0610030-9, p.ex., grifado abaixo:

O anel A é mais preferivelmente qualquer um dos seguintes

anéis:



(...)

A estereoquímica de um carbono assimétrico representado por

\* mostra a configuração R- ou S-, ou uma mistura delas)

Em uma forma de realização, cada um de R<sup>20</sup> a R<sup>40</sup> é

preferivelmente hidrogênio, alquila inferior opcionalmente substituída

<sup>49</sup> Por exemplo, entre os 56 compostos indicados à Tabela 2, 36 são compostos com anel tricíclico, ou seja, 64% (Pág. 28)

Porém, para justificar tal preferência, as titulares destacam, em sua Contestação, (i) o “elevado” percentual (64%) dos compostos na Tabela 2 do relatório descritivo que possuem anel tricíclico em suas estruturas e (ii) que as incontáveis combinações possíveis oriundas do anel A originariam preferencialmente compostos tricíclicos. Logo, a depositante falha miseravelmente em justificar essa preferência com base em dados experimentais e seguindo uma racionalidade científica. É tentado, em contrapartida, justificar uma preferência com base no número de aparições ou sugestões de estruturas tricíclicas no relatório descritivo da patente **PI0610030-9**.

Seguindo uma mesma linha de raciocínio, a própria Contestação do INPI alegou que o parecer do especialista contratado pelas titulares trouxe à luz uma característica técnica até então não considerada nos pareceres técnicos anteriores. O INPI afirmou que, antes de considerar a característica técnica do anel 1,3 heteroátomo, certificou-se de sua descrição específica no relatório descritivo.

89. Após o segundo exame do então pedido de patente PI0610030-9, a depositante apresentou o parecer do Professor Doutor Eliezer J. Barreiro, o qual destacou que o estado da técnica não descreve nem permite antecipar os anéis 1,3-oxazina e 1,3-oxazolidina presentes nas estruturas do dolutegravir e carbotegravir e discursou sobre a possibilidade do técnico no assunto estar motivado a escolher, dentre as inúmeras opções

possíveis, tais sistemas azaheterocíclicos que guardam relação espacial 1,3 entre os heterátomos<sup>1</sup>.

90. O parecer em questão trouxe à luz uma característica técnica na matéria até então não considerada nos pareceres técnicos anteriores.

91. No entanto, antes de considerar a matéria relevante para a análise da atividade inventiva, o INPI se certificou que a mesma se encontrava descrita de maneira específica no RD, de modo que o técnico no assunto fosse capaz de identificá-la como a contribuição técnica do pedido.

92. O que se observou foi que, apesar de não estar destacada textualmente no RD, a preferência por compostos que apresentavam um terceiro anel fundido com dois heteroátomos (nitrogênio e/ou oxigênio) nas posições 1 e 3 estava explícita nos exemplos testados nas páginas 239 e 240 do RD originalmente depositado (tabela 2).  
(Contestação do INPI, página 13)

Segundo o INPI, a preferência por compostos que apresentavam um terceiro anel fundido com dois heteroátomos (nitrogênio e/ou oxigênio) nas posições 1 e 3 estava explícita nos exemplos testados nas páginas 239 e 240, mas essa preferência não estava destacada textualmente no relatório descritivo originalmente depositado. A preferência por estruturas não pode ser baseada meramente pela aparição em exemplos, e sim deve ser descrita e justificada com bases científicas. Da forma como defendido, o INPI parece buscar justificativas para incorporar um efeito técnico desconhecido no relatório descritivo. E, contrariamente ao alegado na Contestação do INPI, é inconcebível admitir que um técnico no assunto seria capaz de reconhecer, com o devido embasamento científico, que compostos com um terceiro anel fundido com 1,3 heteroátomo configuram, de fato, uma característica técnica relevante a partir do relatório descritivo apresentado.

Portanto, um efeito técnico com base nas preferências estruturais ou estereoquímicas não pode ser considerado, pois não era inerente à matéria como revelada. Os documentos e estudos adicionais para descoberta e justificativa de tal efeito são posteriores à data de depósito da patente **PI0610030-9**. Dessa forma, a alegação de que o efeito técnico da patente **PI0610030-9** é a preferência estereoquímica acrescenta matéria ao pedido original, contrariando o artigo 32 da LPI.



### Dados experimentais sobre atividade biológica

A constatação da atividade inibitória da integrase e/ou atividade inibitória do crescimento celular contra vírus, especialmente do HIV, é, então declarada como **efeito da invenção** (Figura 6). Os testes apresentados no relatório descritivo englobam apenas a atividade inibitória da integrase HIV (exemplo experimental 1, página 242), sendo apenas dados *in vitro* preliminares e sem testar toda a ampla gama de compostos, como o dolutegravir. Nenhuma outra vantagem ou efeito técnico diferenciado perante o estado da técnica foram mencionados em todo documento.

Efeito da Invenção

Os compostos da presente invenção possuem uma atividade inibitória da integrase e/ou uma atividade inibitória do crescimento celular contra vírus, especialmente HIV. Por conseguinte, eles são úteis para a prevenção ou tratamento de várias doenças mediadas pela integrase ou doenças de infecção por vírus (p. ex., AIDS). A presente invenção fornece ainda um processo para preparar um diastereômero, uma mistura dele, ou racemato.

**Figura 6:** Trecho do relatório descritivo de **PI0610030-9** (página 35)

Ademais, ao defender a conduta adotada frente à alegada inovação, as titulares, em seu documento de contestação, incluem como justificativa para proteção patentária uma série de artigos científicos e pareceres técnicos.

33. A VIIV e a SHIONOGI corretamente buscaram a proteção patentária dessa inovação, descrevendo e demonstrando a potente inibição à atividade da enzima integrase do HIV, conforme se constata, por exemplo, da Tabela 2, da página 3, linhas 1 a 3, 9 e 10, e da página 35, linhas 20 a 27, do relatório descritivo da patente PI0610030-9, e, também, por meio de uma série de artigos científicos e pareceres técnicos<sup>16</sup>. (Contestação das Titulares, página 14)

<sup>16</sup> Por exemplo, os dados de IC<sub>50</sub> do dolutegravir (DTG) são confirmados como 1,7 nM no artigo Johns et al. (2013) trazido à petição administrativa nº 870190049353 de 27.5.2019, em particular, na Tabela 3, **confirmando o efeito técnico revelado originalmente na patente PI0610030-9**. (Contestação das Titulares, página 15, grifo nosso)

Esse dado experimental do artigo Johns *et al.* (2013)<sup>14</sup>, apresentado pelas titulares da patente, discutido e aceito pelo colegiado do INPI, relata a IC<sub>50</sub> (concentração inibitória média) da enzima HIV integrase apresentada pelo dolutegravir como sendo de 1,7 nM. Ressalta-se que o dolutegravir (ou outro composto congênere) não foi testado no relatório descritivo da patente **PI0610030-9**, havendo apenas o exemplo Y-3 que declara a obtenção de um composto com a nomenclatura química *2,4-difluoro-benzilamida do ácido (4R,9aS)-5-hidróxi-4-metil-6,10-dioxo-3,4,6,9,9a,10-hexaidro-2H-1-oxa-4a;8a-diaza-antraceno-7-carboxílico*. O próprio INPI atesta que nenhum dos compostos testados apresenta um anel metil-1,3-oxazinana em um sistema tricíclico (como o do dolutegravir).

75. De fato, nenhum dos compostos testados apresenta um anel metil-1,3-oxazinana em um sistema tricíclico (apenas em compostos tetracíclicos, como o Z35), de modo que o dolutegravir não está entre os compostos testados. (Contestação do INPI, página 11)

Para justificar a extrapolação de dados, o INPI se vale da “semelhança estrutural” entre compostos, o que de fato é exigido para consideração de efeitos similares.

76. No entanto, compostos com estruturas muito semelhantes ao dolutegravir foram testados.

78. Desta forma, com base nas informações apresentadas no RD originalmente depositado, o técnico no assunto poderia esperar a atividade inibidora de HIV integrase também para outros compostos especificamente descritos no PI0610030-9 e com grande semelhança estrutural, como o dolutegravir. (Contestação do INPI, página 12)

Entretanto, como alegado pelo parecerista convidado pelas Titulares em seu documento de contestação, a comparação ou a extrapolação 2D entre estruturas

---

<sup>14</sup> Johns, BA; Kawasuji, T; Weatherhead, JG. et al. Carbamoyl pyridone HIV-1 integrase inhibitors 3. A diastereomeric approach to chiral nonracemic tricyclic ring systems and the discovery of dolutegravir (S/GSK1349572) and (S/GSK1265744). *J. Med. Chem.*, v. 56, p. 5901-5916, 2013. doi: 10.1021/jm400645w



químicas, como realizada na Contestação do INPI, em nada considera os requisitos estruturais para interação com o sítio ativo da enzima. Ou seja, quando conveniente, a extrapolação de similaridade estrutural é realizada com base em estruturas químicas 2D, caso contrário, tal abordagem é refutada.

O que vemos novamente, é uma aproximação comparativa em duas dimensões (2D) que em nada considera os requisitos estruturais para interação com o sítio ativo da enzima. (Contestação das Titulares, item II, página 41)

Omite-se, ainda, que o dado experimental  $IC_{50}$  da enzima HIV integrase foi obtido *a posteriori* do pedido de proteção patentária, reforçando a ideia de que não se sabia qual era a relevância farmacológica dos produtos que vinham a ser sintetizados.

Na Contestação do INPI, ressaltou-se que não há nenhum impedimento para que as Titulares tragam dados experimentais *a posteriori*, de modo a superar qualquer dúvida sobre a atividade inventiva. Porém, o que foi feito não foi um esclarecimento ou confirmação do efeito técnico revelado originalmente na patente, como descrito pelas titulares, mas, sim, a adição de novos dados experimentais que permitiram novas elucidações. Não havia dúvidas a serem esclarecidas sobre um efeito técnico, havia total desconhecimento do mesmo.

80. Importante ressaltar que não há nenhum impedimento para que as Titulares tragam dados experimentais esclarecedores *a posteriori*, após o depósito do pedido de patente, de modo a superar qualquer dúvida sobre a atividade inventiva que ocorra durante o exame da matéria em questão.

81. Dados apresentados para comprovação de atividade inventiva não são considerados como acréscimo de matéria ao RD do pedido, mas sim como dados complementares, que visam apenas fornecer uma melhor compreensão do efeito técnico já identificado no RD. (Contestação do INPI, página 12)

Logo, os dados experimentais sobre a atividade biológica do dolutegravir não são meramente complementares, mas representam acréscimo extemporâneo de matéria ao pedido original, contrariando o artigo 32 da LPI. Ademais, alega-se que a

síntese de tais compostos é óbvia para um técnico no assunto, fato que será discutido mais adiante.

### **Superioridade farmacocinética**

No relatório descritivo originalmente depositado, não há nenhuma citação referente às propriedades farmacocinéticas dos compostos pleiteados. A alegação de superioridade farmacocinética dos compostos em comparação com o estado da técnica acrescenta matéria ao pedido original, contrariando o artigo 32 da LPI. O efeito técnico obtido com o objeto pleiteado deve ser reconhecido pelo técnico no assunto a partir do que é apresentado na matéria inicialmente revelada, ainda que não de forma quantitativa, conforme estabelecem as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco II.

5. 15 Como princípio, qualquer efeito técnico de uma invenção pode ser utilizado como base para a reformulação do problema técnico, **desde que o efeito técnico possa ser reconhecido por um técnico no assunto a partir do que é apresentado no relatório descritivo.**

5.16 Na hipótese de resultados/testes/ensaios ou similares apresentados durante o exame técnico, mesmo após o pedido de exame, com o objetivo de comprovar o efeito técnico da invenção, a apresentação **de tais dados na argumentação da requerente deve ser inerente à matéria inicialmente revelada.** Nestes casos, o efeito técnico da invenção deve estar descrito na matéria inicialmente revelada, ainda que não em uma forma quantitativa. (Resolução nº 93/2013, itens 5.15 e 5.16, grifos nossos)

As titulares da patente apresentaram, em 2019, um experimento, demonstrando melhor perfil farmacocinético do dolutegravir frente ao composto 378 do documento D1. Esses dados apresentados *a posteriori* foram considerados pelo colegiado do INPI, que não citou qualquer parte do relatório descritivo que teria mencionado esta propriedade como um benefício da “invenção”, mas fez uma interpretação de que as propriedades farmacocinéticas do composto seriam, em geral, muito importantes para avaliar a eficácia do composto para tratar as infecções de HIV.

O colegiado passou a entender, desta forma, que a melhoria de propriedades farmacocinéticas também pode fazer parte da solução técnica, apesar de não definida, nem implicitamente, como problema técnico. Cumpre mencionar que tal posicionamento também é contrário ao entendimento do próprio INPI durante o exame técnico na patente **PI0610030-9**.

Quando as titulares reivindicam que “o efeito técnico do dolutegravir e do cabotegravir é a potente inibição da HIV-integrase para obtenção de um agente anti-HIV” está se referindo à farmacodinâmica do medicamento e não a sua farmacocinética, área distinta dentro do estudo da farmacologia. Conforme enuncia Storpirtis *et al.* (2011)<sup>15</sup>:

a **Farmacocinética** refere-se a todos os processos que o organismo faz com o fármaco, enquanto que a **Farmacodinâmica** relaciona-se com os eventos que o fármaco desencadeia no organismo pela sua interação com receptores específicos, por exemplo, originando o efeito farmacológico. (Storpirtis *et al.*, 2011, grifos nossos)

A farmacodinâmica é o estudo da interação dos fármacos com os receptores celulares no local da ação, onde exercem um mecanismo de ação, produzindo um efeito terapêutico. Ao tratar do mecanismo de ação dos compostos “inibição da HIV-integrase”, reivindica-se as propriedades farmacodinâmicas do fármaco. Diferentemente da farmacodinâmica, a farmacocinética diz respeito ao estudo dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um fármaco.

Além disso, no parecer técnico do INPI (RPI n° 2680 de 17/05/2022) também há um uso indiscriminado dos conceitos “potência” e “eficácia”, gerando uma confusão com relação a que parâmetro está sendo analisado e que dados comprovam isso. São dois parâmetros importantes, mas distintos: potência de um fármaco refere-se à concentração em que o fármaco produz 50% de sua resposta máxima ( $EC_{50}$ ), enquanto eficácia refere-se à resposta máxima produzida pelo fármaco ( $Emax$ ). Fármacos mais potentes são aqueles que possuem maior

---

<sup>15</sup> Storpirtis, S; Gai, MN; Campos, DR; Gonçalves, JE. Farmacocinética Básica e aplicada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

afinidade pelos seus receptores, enquanto os fármacos mais eficazes são aqueles que produzem ativação de uma maior proporção de receptores<sup>16</sup>.

O efeito de um fármaco pode ser mensurado em termos de sua potência ou eficácia, mas não se pode confundir os dois conceitos. Por exemplo, fármacos antagonistas competitivos e não-competitivos possuem diferentes efeitos sobre a potência e a eficácia. Um antagonista competitivo diminui a potência de um agonista, sem afetar a sua eficácia; um antagonista não-competitivo reduz a eficácia de um agonista; a maioria das antagonistas não-competitivos alostéricos não afeta a potência do agonista.

Na reformulação do problema técnico, o colegiado do INPI tratou em termos de potência do fármaco:

(...) problema técnico objetivo solucionado pela patente PI0610030-9, frente ao estado da técnica mais próximo, é o provimento de novos compostos com **potente atividade inibidora de integrase do HIV** e melhores perfis farmacocinéticos. (Parecer do INPI - RPI nº 2680 de 17/05/2022, página 15, grifo nosso)

Mas em um momento do parecer, é introduzido o termo “eficácia”:

(...) entendimento desse colegiado que parâmetros farmacocinéticos como a biodisponibilidade, C<sub>max</sub> (Concentração máxima) e Tempo de meia-vida são muito importantes **para avaliar a eficácia de um composto** no tratamento de infecções de HIV, efeito este que também faz parte do problema técnico inicialmente descrito no relatório descritivo da patente em lide. (Parecer do INPI - RPI nº 2680 de 17/05/2022, página 15, grifo nosso)

Ao introduzir a discussão de eficácia dos compostos como “solução do problema técnico”, o Colegiado passa a incorporar na solução do problema da patente depositada em 2006, qualquer propriedade do composto que poderia torná-lo mais eficaz, mesmo quando tal propriedade tenha sido somente estudada uma década após o depósito da patente. Esta visão é indevida e vai além da

---

<sup>16</sup> Rose, HS; Golan, DE. Farmacodinâmica. In: Golan, DE *et al.* Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia. Editora Guanabara Koogan, 3ª ed, 2014. Disponível: <https://anestesiologia.paginas.ufsc.br/files/2015/02/Farmacodinamica-texto.pdf>

perspectiva do técnico no assunto no momento do depósito, contrariamente ao que ensina a metodologia de aferição de atividade inventiva estabelecida na Resolução do INPI nº 169/2016, conforme ressaltado pelo próprio Colegiado em seu parecer em sede de nulidade:

Assim, de acordo com o renomado professor de propriedade intelectual Denis Borges Barbosa, sendo a avaliação da atividade inventiva de direito estrita e objetiva – tal juízo deve ser suscetível de sindicabilidade e repetibilidade. Para assegurar a sindicabilidade e repetibilidade do juízo de atividade inventiva, os sistemas jurídicos propõem a escolha de métodos de avaliação cujo objetivo é, além de visar ao máximo de certeza possível, assegurar que a reiteração do exame, dentro dos exatos parâmetros postulados, levará a igual resultado. Acompanhando este mesmo entendimento, a Exa. Juíza Márcia Maria Nunes de Barros escreve em sua decisão de 2015 Pró-Genéricos v. AstraZeneca<sup>1</sup> que “O teste de obviedade deve ser previamente definido e sindicável, oferecendo **um método de apuração objetivo e criterioso, de modo a dar efetividade ao princípio da segurança jurídica na análise do requisito de atividade inventiva e evitar o que é denominado pelo direito estrangeiro de hindsight bias (viés retrospectivo).**” (Parecer do INPI - RPI nº 2680 de 17/05/2022, páginas 8 e 9, grifo nosso)

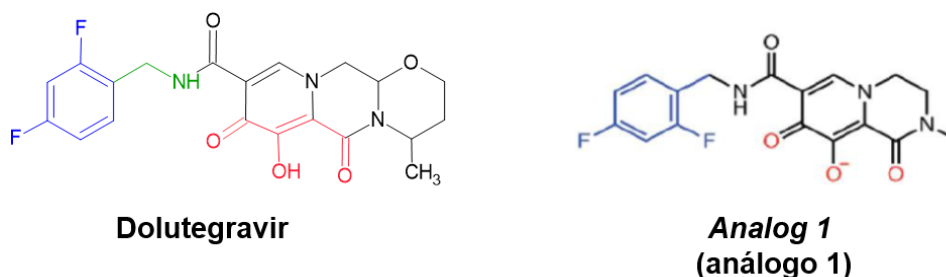
Na análise realizada pelo colegiado, há uma clara inclusão de um novo conceito não discutido em qualquer trecho do relatório descritivo original, mas introduzido a partir de um conhecimento que veio a ser reconhecido *a posteriori* que não tem relação com o conceito inventivo original. O estudo de propriedades farmacocinéticas aperfeiçoadas é uma estratégia que visa resolver um problema de natureza diferente daquele visado pela patente conforme originalmente depositada, conforme o próprio INPI concluiu em seu parecer de 25/08/2020.

A requerente argumenta em sua manifestação que os efeitos farmacocinéticos seriam inerentes dos compostos, e que, portanto, não seria necessária a sua descrição no RD. No entanto, é reconhecido pelo técnico no assunto que buscar desenvolver compostos com eficácia na inibição de uma enzima, **problema a ser solucionado pelo pedido, é diferente de buscar desenvolver compostos com uma farmacocinética melhorada.** Conforme exhaustivamente destacado pelos próprios pareceristas da requerente, a busca por moléculas com atividade biológica está relacionada com o estudo da relação estrutura-atividade, de grupos farmacofóricos, dos sítios ativos biológicos, etc. Por outro lado, os aspectos farmacocinéticos estão relacionados com a áreas moleculares

propensas à metabolização, solubilidade, lipofilicidade, entre outros parâmetros. **Desse modo, cada um desses objetivos resultariam em estratégias diferentes para a modificação estrutural de compostos.** O presente pedido é claro ao definir que o **objetivo era a busca por novos compostos com atividade terapêutica e não compostos com farmacocinética melhorada.** Para tal, são demonstrados e discutidos dados relacionados com a **eficácia** dos compostos, **dados que não possuem nenhuma relação com a atividade farmacocinética dos mesmos.** Não obstante, nenhum dado ou discussão é apresentada com relação à farmacocinética dos compostos. Portanto, afirma-se que **a busca de uma farmacocinética melhorada não é reconhecida pelo técnico no assunto como problema técnico do pedido.** (Parecer do INPI - RPI nº 2590 de 25/08/2020, páginas 5 e 6, grifos nossos)

### **Atividade contra cepas mutantes**

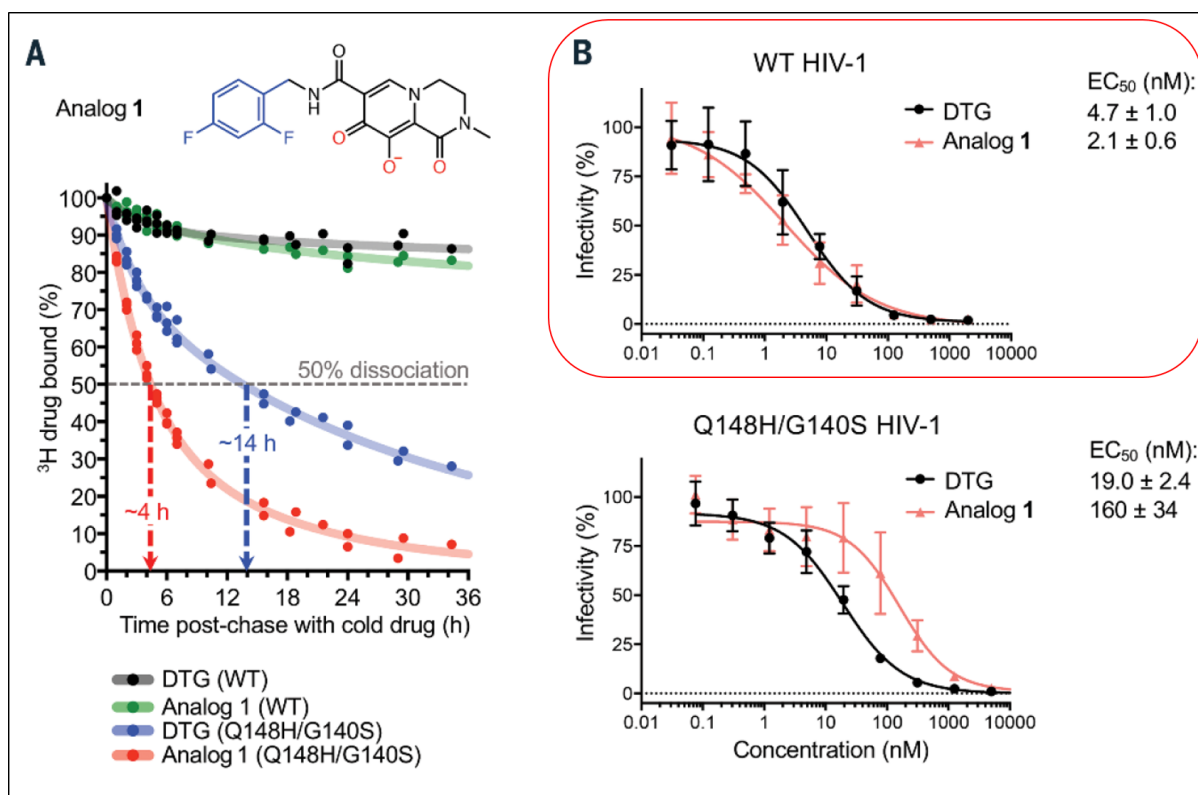
O artigo Cook *et al.* (2019)<sup>17</sup> estudou o impacto das mutações da cepa Q148H/G140S do HIV-1 na ligação de drogas inibidoras da transferência de cadeia da integrase do HIV de segunda geração (INSTIs) comparando o dolutegravir com um composto análogo (*analog 1*) (Figura 7).



**Figura 7:** Compostos comparados em Cook *et al.*, 2019.

O colegiado do INPI ressaltou que o artigo relatou uma ligação à cepa mutante Q148H/G140S do HIV-1 pelo dolutegravir 80 vezes maior do que o “analog 1”. No entanto, o INPI foi silente quanto à informação de que não há alteração significativa quando se compara os compostos frente à cepa selvagem do HIV-1 (*Wild Type* - WT), conforme mostrado na Figura 8 (destaque em vermelho).

<sup>17</sup> Cook, NJ; Li, W; Berta, D; Badaoui, M; Ballandras-Colas, A; Nans, A; Kotecha, A; Rosta, E; Engelman, AN; Cherepanov, P. Structural basis of second-generation HIV integrase inhibitor action and viral resistance. *Science*, v. 367, n. 6479, p. 806–810, 2019. doi:10.1126/science.aay4919. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7023979/>.



**Figura 8:** Dados apresentados em Cook *et al.*, 2019, com destaque em vermelho para o comportamento similar entre DTG e o análogo 1 frente à cepa selvagem do HIV-1.

Para justificar que o efeito técnico sobre cepas do HIV mutantes estaria inicialmente revelado na patente **PI0610030-9**, o colegiado do INPI citou o único trecho de todo o relatório descritivo da patente que menciona a palavra “mutante” que consta na parte do texto da patente que relata o estado da técnica em um contexto que explica que terapias de combinação de agentes anti-HIV são importantes para o tratamento de cepas mutantes resistentes, mas que combinação de agentes de mesmo mecanismo de ação exibem resistência cruzada ou somente uma atividade adicional, sendo necessária combinação com agentes anti-HIV de mecanismos de ação diferentes.

Entre os vírus, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), uma espécie de retrovírus, é sabido causar a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). O agente terapêutico para a AIDS é principalmente selecionado de um grupo de inibidores da

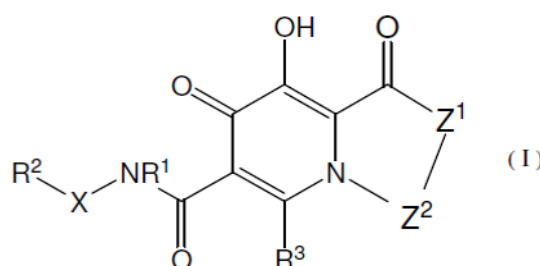


transcriptase inversa (p. ex., AZT, 3TC) e inibidores da protease (p. ex., Indinavir), porém eles provaram ser acompanhados por efeitos colaterais, tais como nefropatia e a emergência de vírus resistentes. Assim, o desenvolvimento de agentes anti-HIV, tendo o outro mecanismo de ação, tem sido desejado.

Por outro lado, uma terapia de combinação é informada ser eficiente no tratamento da AIDS, por causa da frequente emergência do mutante resistente. Os inibidores da transcriptase inversa e inibidores da protease são clinicamente usados como um agente anti-HIV, entretanto, agentes tendo o mesmo mecanismo de ação com frequência exibem resistência cruzada ou somente uma atividade adicional. Portanto, agentes anti-HIV tendo o outro mecanismo de ação são desejados. (Relatório descritivo da patente PI0610030-9, página 1, grifos nossos)

Com base neste único trecho, o colegiado do INPI passou a considerar que o desenvolvimento de agentes anti-HIV que poderiam ser usados nas cepas resistentes configuraria parte do problema técnico da patente. Para reforçar a solução de um problema técnico recém-criado, usou-se dados recentes de Cook *et al.* (2019), contrariando o posicionamento inicial do próprio INPI apontado durante o exame técnico da patente.

Além do acima exposto, é importante notar que o *analog 1* (Figura 7) não é um composto semelhante aos compostos do estado da técnica (377 e 378 de D1) e não é proveniente do estado da técnica. O *analog 1* é, na realidade, um composto criado pelos inventores que está compreendido na própria Markush da patente PI0610030-9, conforme abaixo descrito (Figura 9).



**Figura 9:** Fórmula Markush da reivindicação 1, ou, por exemplo, na página 2 do relatório descritivo, onde o “analog 1” está descrito quando: Z1 é NR4 e R4 é uma alquila inferior (CH3) (página 3, linha 14-15); Z2 é um alquilenos inferior (página 4, linha 6); R3 é um hidrogênio (página 5, linha 2); R1 é um hidrogênio (página 4, linha 26); X é uma ligação simples (página 4, linha 27); R2 é uma arila substituída (página 5, linha 1).



Assim, o artigo Cook *et al.* (2019) **não é uma comparação de um efeito técnico do dolutegravir frente ao estado da técnica e sim uma comparação entre compostos englobados na mesma família descrita no próprio relatório descritivo da patente PI0610030-9**. Desta forma, além de ser considerado, sim, adição de matéria ao que consta inicialmente revelado no relatório descritivo original, o referido artigo não constitui qualquer evidência de efeito técnico do dolutegravir em relação aos compostos 377 e 378.

A definição correta do problema do estado da técnica é fundamental para avaliação da atividade inventiva. De acordo com o INPI, o problema técnico pode ser reformulado com base no estado da técnica mais próximo, identificado pelo examinador. Entretanto, deve haver um limite nessa reformulação, que é a comparação com o estado da técnica mais próximo no momento do depósito do pedido de patente.

O que está sendo feito na análise da patente **PI0610030-9** é a reformulação do problema técnico com base em evidências (artigos científicos) que não fazem parte do estado da técnica - trazidos pelas titulares durante o PAN: Johns *et al.* (2013) e Cook *et al.* (2019), publicados sete e treze anos após o depósito do pedido. Se os compostos eram inespecíficos quanto à estrutura da extremidade policíclica da molécula, a invenção não poderia ser avaliada por meio de uma especificidade nesta porção da estrutura, pois este seria um **conceito inventivo diferente** e não previsto no documento original.

Tal análise somente é realizada com uma **visão retrospectiva**, ou seja, após mais de uma década do depósito do pedido de patente, as pesquisas avançaram de forma a testar compostos mais promissores. A partir deste conhecimento de qual(is) composto(s) seria(m) preferencial(is) no momento atual, dados experimentais atuais e recentes foram considerados, o que não seria possível de serem reconhecidos pela percepção do técnico no assunto no momento do depósito do pedido de patente.

Não se pode identificar como solução de problema técnico uma característica que não estava mencionada na matéria inicialmente revelada e nem no estado da

técnica mais próximo. Portanto, reafirmamos que a alegação de que o efeito técnico da patente **PI0610030-9** se deve à porção tricíclica com 1,3-heteroátomo, conseqüentemente resultando em uma superioridade farmacocinética dos compostos em comparação com o estado da técnica, **acrescenta matéria ao pedido original, contrariando o artigo 32 da LPI**.

O colegiado do INPI buscou justificar o uso de dados experimentais “esclarecedores” *a posteriori* que visavam fornecer uma melhor compreensão de um efeito técnico já descrito no relatório descritivo.

não há nenhum impedimento que a Titular traga dados experimentais esclarecedores a posteriori, de modo a superar objeções levantadas sobre a atividade inventiva que ocorram durante o exame da matéria em questão, isto porque tais dados não são considerados acréscimo de matéria ao relatório descritivo do pedido, mas sim como dados complementares, que visam apenas fornecer uma melhor compreensão do efeito técnico já descrito no relatório descritivo.

(...) qualquer informação ou dados experimentais relacionados a este efeito inibidor da integrase do HIV e seu uso no tratamento na infecção por HIV inicialmente revelado, trazido durante o exame técnico, podem ser aceitos como complemento para a avaliação da atividade inventiva. (Parecer do INPI - RPI nº 2680 de 17/05/2022, páginas 13 e 15)

Conforme também ressaltado na Contestação do INPI, para respeitar o direito ao contraditório, a manifestação da depositante é de fundamental importância para elucidar os pontos importantes da invenção que não haviam sido considerados inicialmente pelo examinador. Porém, o que ocorreu nos exames técnicos prévios não foi uma desconsideração de tais pontos, mas sim a inexistência dos mesmos.

85. Inicialmente, cumpre ressaltar que, no exame de um pedido de patente, o direito ao contraditório é respeitado, de forma que, durante o processamento, a depositante goza de uma ou mais oportunidades para se manifestar.

87. A manifestação da depositante é de fundamental importância para o exame do mérito da invenção, considerando que o inventor e seus representantes são os maiores conhecedores do campo técnico e, por vezes, são capazes de elucidar pontos importantes da invenção que não haviam sido considerados inicialmente pelo examinador. (Contestação do INPI, página 13)

Confunde-se, perigosamente e com potenciais riscos de concessão indevida de patente, a elucidação de fatos já apresentados com a inclusão de novos fatos e mudança de toda uma narrativa. Ou seja, os dados experimentais que sustentaram a concessão dessa patente **nunca estiveram presentes na matéria inicialmente revelada**. Discordamos que os dados experimentais (Johns *et al.*, 2013 e Cook *et al.*, 2019) sirvam para reforçar a solução do problema técnico inicialmente revelado no relatório descritivo, assim como é incorreto afirmar que o perfil farmacocinético melhorado fazia parte do problema técnico inicialmente descrito no relatório descritivo.

A reformulação do problema técnico pode ser realizada desde que o efeito técnico possa ser reconhecido no relatório descritivo. Nesse caso, os dados experimentais apresentados não são meramente complementares, não têm a função de melhorar a compreensão, esclarecer dúvidas ou objeções acerca da atividade inventiva, mas acrescentam matéria ao relatório descritivo, como bem esclarecido pelas Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco I (Resolução nº 124/2013).

Os efeitos alcançados para que se tenha uma invenção podem ser comprovados posteriormente **desde que não configurem adição de matéria nova** (Resolução nº 124/2013, item 2.07).

Portanto, esses dados experimentais devem ser desconsiderados, de acordo com as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco II.

Nos casos em que estes dados de resultados/testes/ensaios ou similares tratam de efeito técnico não revelado e tampouco inerente no pedido originalmente depositado, tais informações deverão ser desconsideradas na avaliação do efeito técnico da invenção.” (Resolução nº 169/2016, item 5.17, grifo nosso)

Na sequência, discutiremos em detalhes que ao partir da correta definição do problema do estado da técnica, que é o “desenvolvimento de novos compostos com atividade inibidora de integrase para o tratamento de HIV”, os dois compostos não cumprem o critério de patenteabilidade de atividade inventiva, porque as

modificações feitas a partir dos compostos do estado da técnica são óbvias para um técnico no assunto, e nem de **suficiência descritiva**, porque não é possível extrapolar os dados para compostos não testados e para efeitos não previstos inicialmente.

## **VI. NÃO CUMPRIMENTO DOS REQUISITOS DE PATENTEABILIDADE**

### **VI.A Falta de atividade inventiva (reivindicação 1)**

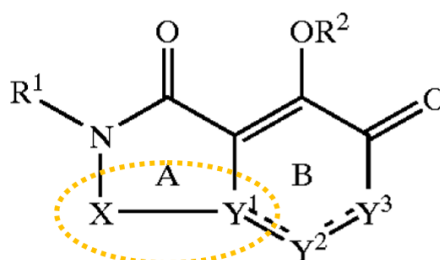
A patente **PI0610030-9** foi concedida, abrangendo os compostos dolutegravir e cabotegravir, por uma suposta atividade inventiva baseada em três pontos:

1. Características estruturais distintivas entre os compostos, especificamente os núcleos tricíclicos específicos em detrimento dos núcleos bi, quadri e pentacíclicos englobados na mesma patente;
2. Melhor perfil farmacocinético, atribuído justamente à especificidade destes núcleos tricíclicos;
3. Maior afinidade de ligação à cepa mutante pelo HIV do dolutegravir quando comparado com o “*analog 1*”, que também está englobado no escopo inicial da própria patente.

Com relação à avaliação da atividade inventiva a partir das características distintivas da invenção, ou seja, a subunidade halobenzil (destaque verde, Figura 2) e a extremidade do anel tricíclico (em amarelo na Figura 2), no último parecer, o colegiado do INPI somente avaliou a presença do anel tricíclico. A anterioridade D1 sugeriu a formação de anéis tricíclicos nas estruturas de seus compostos (Figura 10), conforme também é do entendimento da Anvisa em seu relatório técnico:

A constatação da atividade inventiva dos compostos objeto de proteção desta patente amparou-se principalmente na presença do sistema de anel tricíclico na estrutura do dolutegravir e do

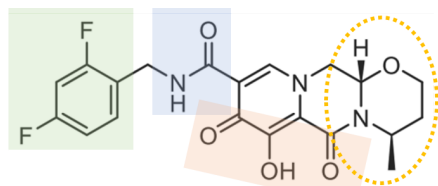
cabotegravir. Entretanto, cabe ressaltar que o próprio documento D1 já sugere a formação de sistemas de anéis tricíclicos ao prever que os radicais descritivos do substituinte X no anel podem ligar-se ao substituinte Y1 presente na fórmula estrutural dos compostos de D1 (Relatório da Anvisa, página 3)



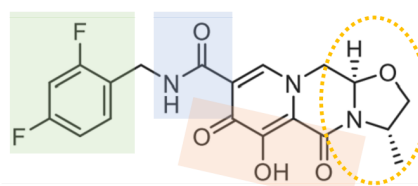
**Fórmula I  
(D1)**

**Figura 10:** Fórmula I de D1, com destaque em amarelo para a previsão de formação de um sistema tricíclico a partir dos substituintes X e Y1.

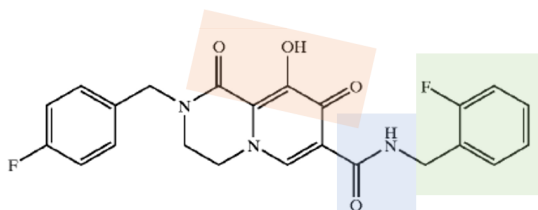
Os grupos 2,4-difluorbenzila do cabotegravir e do dolutegravir são derivados da subunidade farmacofórica halobenzil, característica desses compostos e inicialmente revelada no relatório descritivo da patente **PI0610030-9** e em outras anterioridades. Essa subunidade halobenzil, e, mais especificamente, o grupo fluorbenzil ligado ao sistema de anéis fundidos através de um grupo carboxamida, está presente em D1 nos exemplos 377 e 378, conforme destacado na Figura 11.



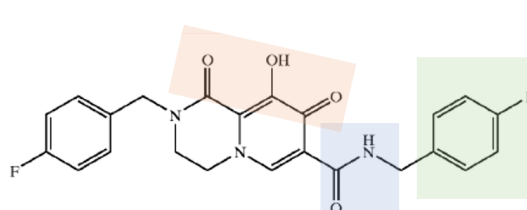
Dolutegravir



Cabotegravir



Exemplo 377  
(D1)



Exemplo 378  
(D1)

**Figura 11:** Estruturas químicas do dolutegravir e cabotegravir da patente **PI0610030-9**, na parte superior, e estruturas químicas dos compostos 377 e 378 pleiteados em D1, na parte inferior. Em destaque as similaridades estruturais.

As titulares da patente equivocaram-se em sua Contestação ao alegar que única conclusão lógica possível é que o estado da técnica não motiva um técnico no assunto ao desenvolvimento em questão:

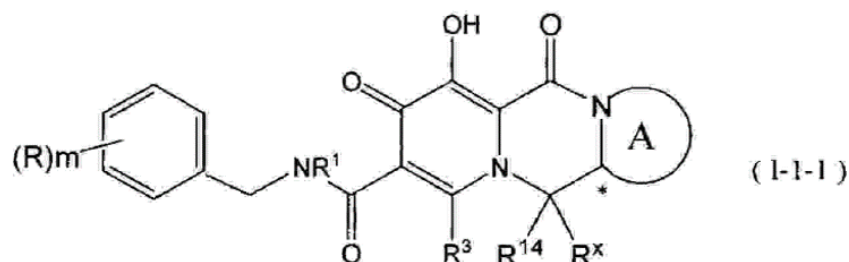
Os compostos dolutegravir e cabotegravir e seus sais protegidos pela patente PI0610030-9 são dotados de atividade inventiva porque, sem o indevido benefício da análise em retrospectiva, a única conclusão lógica possível é que o estado da técnica não motiva um técnico no assunto, buscando desenvolver um potente inibidor da enzima HIV-integrase, a escolher e percorrer o caminho que levaria ao desenvolvimento desses compostos dentre os milhares possíveis caminhos que não levariam aos compostos em questão, mais especificamente a considerar compostos com anéis tricíclicos, muito menos com anel 1,3-oxazina ou 1,3-oxazolidina fundida nesse sistema tricíclico e com substituintes 2,4-difluorbenzila e carbamoíla (Contestação das Titulares, página 7)

Argumentamos que o estado da técnica motiva um técnico no assunto a considerar anéis tricíclicos, através da fórmula geral I de D1, e a combinar as substituições 2-fluorbenzila (presente no exemplo 377, Figura 11) com a 4-fluorbenzila (presente no exemplo 378 de D1, Figura 11). E, na extensa tentativa das titulares de atribuir atividade inventiva aos compostos cabotegravir e

dolutegravir a sua porção 1,3-oxazina (destaque em amarelo na Figura 11, parte superior) ao longo de seu documento de Contestação das Titulares (item V.B.2, páginas 35-40), o parecer do INPI é claro que a estrutura tricíclica compreendendo o anel 1,3-oxazina **não foi testada** no presente pedido:

Observou-se, portanto, que a estrutura tricíclica compreendendo o anel 1,3-oxazinana do DTG não foi testada no presente pedido. No entanto, observou-se, também, que todos os compostos pleiteados apresentavam um terceiro anel (de cinco ou seis membros), com heteroátomos nas posições 1 e 3. (Parecer do INPI - RPI n° 2590 de 25/08/2020, página 12).

Nesse ponto, vale revisitar a matéria originalmente revelada na patente **PI0610030-9**, que descreve os compostos por meio de fórmulas Markush que apresentam **um alto grau de variabilidade e inespecificidade na porção policíclica da molécula**, vide, por exemplo na fórmula I-1-1 (Figura 12).



**Figura 12:** Fórmula Markush I-1-1 (página 10 do relatório descritivo originalmente depositado de **PI0610030-9**).

A descrição do anel “A” é altamente variável, incluindo heterocíclicos de qualquer natureza, que também contêm substituintes que podem formar carbociclos ou heterociclos, os quais, por sua vez, também podem conter substituintes que também podem formar outros carbociclos ou heterociclos (página 13 do relatório descritivo da **PI0610030-9**).

Em relação à anterioridade D1, as titulares argumentaram que seleção dos substituintes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>Y1</sup> e R<sup>Y2</sup> de D1 perfaz, no mínimo 54.800 formas e 1.297.90 possibilidades (mais de um milhão), e, logo, um técnico no assunto não teria



qualquer motivação para eleger os compostos 377 e 378 como referência para as estruturas do dolutegravir e cabotegravir.

Quanto à seleção dos substituintes R1, R2, Ry1 e Ry2, há uma gama de possibilidades que, mínimo, comportam 54.080 formas, o que faz com que a estruturação da molécula parta, pelo menos, de 1.297.920 possibilidades (mais de um milhão!)<sup>58</sup>. Em particular, R1 pode ter, no mínimo, 20 formas nas quais em cada uma há uma variedade de opções<sup>59</sup>; R2 pode ter, no mínimo, 4 formas nas quais em cada uma há uma variedade de opções<sup>60</sup>; e Ry1 e Ry2, cada um, podem ter, no mínimo, 26 formas nas quais em cada uma há uma variedade de opções<sup>61</sup>. (Contestação das Titulares, páginas 31 e 32)

Porém, dessas milhares estruturas, apenas 441 são explicitamente desenhadas no relatório descritivo em D1, ou seja, apenas 0,034%<sup>18</sup>. Logo, ao invés de partir de nomenclaturas químicas para chegar às fórmulas dos exemplos 377 e 378 de D1, as titulares da patente já encontrariam a estrutura explícita desses compostos, facilitando a sua visualização e compreensão.

Ademais, as diferentes disposições e combinações de halogênios reivindicadas na patente **PI0610030-9** são modificações menores para um técnico no assunto, como demonstrado em D1. Um técnico no assunto, a partir dos compostos 377 e 378 (D1), poderia prever que a alteração do número dos substituintes flúor na molécula poderia gerar compostos alternativos com as mesmas características dos iniciais. Nesse ponto o parecer do INPI é claro:

Em outras palavras, esse não pode ser considerado o efeito técnico do pedido, pois o estado da técnica já lista as mesmas possibilidades consideradas no RD do pedido. Ou seja, o estado da técnica e RD do pedido descrevem a mesma matéria: anel benzina substituído em posições diversas por halogênios. O fato de a requerente selecionar, após depósito do pedido, o padrão considerado mais vantajoso entre possibilidade tratadas como equivalentes tanto no RD do pedido quanto no estado da técnica não confere atividade inventiva à matéria pleiteada. (Parecer do INPI - RPI n° 2590 de 25/08/2020, página 8)

---

<sup>18</sup>  $441/1.297.920*100 = 0,034$



Com relação à extremidade do anel tricíclico, as diferenças estruturais entre os compostos não podem ser consideradas para avaliação da atividade inventiva, porque não estavam descritas como fator diferencial relevante na definição do problema técnico no relatório descritivo, conforme o parecer do INPI:

não é possível identificar, no momento do depósito, que a inovação do presente pedido era a presença da porção tricíclica da molécula. Isso porque no RD, estruturas compreendendo dois, três, quatro e até cinco anéis são tratados como equivalentes. (Parecer do INPI - RPI nº 2590 de 25/08/2020, página 11)

Da mesma forma, a especificação sobre tricíclicos com um anel com 1,3-heteroátomo não estava enunciada no relatório descritivo da patente **PI0610030-9** inicialmente depositada, muito menos que esse era um diferencial para os compostos reivindicados a partir da fórmula Markush, assim como afirma o parecer técnico do INPI:

Por exemplo, nenhum dos compostos testados possui o anel (4R)-metil-tetra-hidro[1,3]oxazina do dolutegravir. Portanto, não é possível afirmar que a atividade inventiva do presente pedido está relacionada com a escolha específica de tal anel, pois essa escolha não está especificamente descrita e testada no RD. (Parecer do INPI - RPI nº 2590 de 25/08/2020, página 7)

Sobre a estratégia das titulares da patente para concessão da patente, o parecer do INPI é taxativo que no momento de depósito, **o intuito da requerente era de expandir o escopo de proteção**, o que é totalmente **incompatível com a especificidade estrutural que agora busca atribuir**:

Quando analisamos o quadro reivindicatório originalmente depositado, em especial à luz da Markush descrita e das reivindicações inicialmente pleiteadas, não é possível identificar nenhuma especificidade preferida em termos de estrutura. O que se observa é que no momento do depósito, a requerente, com o intuito de expandir o escopo de proteção, propõe possibilidades infinitas aos radicais da Markush pleiteada, o que não é compatível com a especificidade estrutural que agora quer relacionar com a atividade inventiva. Por exemplo, a requerente afirma que a seleção do grupo 1,3-oxazinana do dolutegravir é específica e inventiva, tendo em



vista as inúmeras alternativas do técnico no assunto para propor um anel tricíclico. No entanto, ao revelar a sua invenção, a própria requerente fornece como alternativas óbvias (e por isso incluídas na mesma fórmula Markush) uma infinidade de possibilidades. (Parecer do INPI - RPI n° 2590 de 25/08/2020, página 7)

Também é do entendimento da Anvisa que dados comprobatórios apresentados posteriormente pelas titulares da patente na tentativa de associar o efeito técnico aos compostos dolutegravir e cabotegravir não podem ser considerados para fins de avaliação da atividade inventiva do **PI0610030-9**.

Assim, o alegado efeito técnico inesperado dos compostos pleiteados não está identificado no relatório descritivo do presente pedido, ou seja, não foi descrito na matéria inicialmente revelada, nem o problema técnico que seria solucionado. O efeito técnico associado a estes compostos, incluindo quaisquer dados comprobatórios apresentados posteriormente pela titular da patente em suas manifestações (petição INPI 870190049353, de 27/05/2019) não podem ser considerados para fins de avaliação da atividade inventiva do PI0610030-9. (Relatório da Anvisa, página 6)

O parecer técnico do INPI afirma que características específicas da molécula do dolutegravir, que não foram testadas, não podem ser consideradas para a aferição da atividade inventiva, como segue.

nenhum dos compostos testados possui o anel (4R)-metil-tetra-hidro[1,3]oxazina do dolutegravir. Portanto, não é possível afirmar que a atividade inventiva do presente pedido está relacionada com a escolha específica de tal anel, pois essa escolha não está especificamente descrita e testada no RD. (Parecer do INPI - RPI n° 2590 de 25/08/2020, página 7)

As titulares da patente afirmam que o sistema tricíclico não é trivial, uma vez que o terceiro anel aumenta a biodisponibilidade e a estabilidade estrutural acima do que se espera que os compostos de D1 forneçam. Contudo, essas características com relação à biodisponibilidade e estabilidade estrutural não foram reivindicadas como um avanço técnico na matéria inicialmente revelada da patente **PI0610030-9**. Portanto, essa possível melhora farmacocinética, consiste em uma informação adicional ao conteúdo da matéria. As próprias titulares usam moléculas de D1 para

comparar aspectos farmacocinéticos oriundo de matérias adicionadas posteriormente à patente **PI0610030-9** - reforçando a semelhança dos compostos de D1 com dolutegravir e cabotegravir, conforme o trecho do parecer do INPI.

Assim como foi alegado na manifestação apresentada anteriormente, a requerente apresenta dados farmacocinéticos do DTG e do CBG em comparação com os compostos de D1. (Parecer do INPI - RPI n° 2590 de 25/08/2020, página 5)

Em outro trecho o INPI define:

afirma-se que a busca de uma farmacocinética melhorada não é reconhecida pelo técnico no assunto como problema técnico do pedido. (Parecer do INPI - RPI n° 2590 de 25/08/2020, página 6)

Analisando o parecer do INPI, alguns trechos são ressonantes fatos do caso, entretanto a conclusão final destoia de toda argumentação do corpo do texto. Por exemplo, o trecho abaixo:

No caso do presente pedido, tanto a atividade farmacológica quanto a atividade farmacocinética dos compostos pleiteados foram demonstradas após a data de depósito do pedido. Essa situação é permitida, conforme disposto nas Diretrizes do INPI, desde que o efeito técnico já esteja descrito na matéria inicialmente revelada. Para o presente pedido, portanto, **torna-se necessário averiguar se os dois efeitos que foram demonstrados após a data de depósito estão descritos no RD inicialmente depositado** (Parecer do INPI - RPI n° 2590 de 25/08/2020, página 5, grifo nosso)

Segundo o parecer, seria preciso demonstrar que os efeitos farmacocinéticos do dolutegravir e do cabotegravir estavam no relatório descritivo inicial. Conforme é de conhecimento do INPI, **não há nenhum resultado farmacológico sobre o dolutegravir na matéria inicialmente revelada** da patente **PI0610030-9**, apenas há dados sobre a atividade inibitória de integrase do cabotegravir. Portanto, a concessão da patente **PI0610030-9** embasada na existência de atividade inventiva a partir de dados sabidamente inexistentes é injustificável.

Para justificar os efeitos técnicos não descritos inicialmente, foram trazidos pareceres de técnicos de especialistas contratados, um artigo científico recente e um relatório médico-científico. Esses dados deveriam **esclarecer o efeito da técnica e não adicionar dados à matéria e confundir o efeito técnico** proposto pela patente **PI0610030-9**, que é a obtenção de inibidores de integrase. Dessa forma, esses novos dados **não deveriam ser considerados**, pois tratam das atividades farmacocinéticas dos compostos, ação frente às cepas resistentes e estabilidade química, fatos que não estavam descritos na patente **PI0610030-9**.

Ainda nesta questão, o parecer do INPI sugere que os mesmos grupos farmacofóricos do dolutegravir já estavam descritos como potenciais inibidores da integrase no estado da técnica, conforme o trecho abaixo:

Com base no estado da técnica, portanto, o técnico no assunto tem a sugestão de que compostos que possuem os grupos farmacofóricos essenciais à atividade (diceto-ácido, carbamoil e halobenzil) e possuem grupamentos tricíclicos são potenciais inibidores da HIV-integrase. (Parecer do INPI - RPI nº 2590 de 25/08/2020, página 10)

Os novos fatos sobre as modificações específicas das moléculas do dolutegravir e cabotegravir contidos nos pareceres de especialistas não estavam descritos na matéria inicialmente revelada no relatório descritivo. A ampla consideração realizada pelos pareceristas do INPI resultou na consolidação de uma análise para fundamentar um relatório descritivo baseado em “tentativa e erro”, sem entendimento da relação de estrutura-atividade, que não tem compromisso com a suficiência descritiva e não possui lastro de atividade inventiva.

No parecer técnico, o INPI faz uma ressalva quanto à consideração do artigo de Cook *et al.* (2019), que foi usado por parte das titulares para justificar um efeito técnico inesperado, sobre ações antirretrovirais frente a uma cepa resistente recentemente publicada. A conclusão do INPI é bastante clara:

De fato, os dados apresentados, além de referenciar uma atividade não revelada no RD original, compara o DTG com um composto que não faz parte do estado da técnica, falhando em

demonstrar que o objeto representa um avanço no campo tecnológico na data de depósito do pedido. (Parecer do INPI - RPI nº 2590 de 25/08/2020, página 15)

Conforme amplamente explorado na seção anterior, a discussão acerca da atividade inventiva dos compostos dolutegravir e cabotegravir segue profundamente influenciada pelo viés da análise em retrospectiva.

### **VI.B Falta de suficiência descritiva (reivindicação 1)**

Os dois compostos reivindicados pela patente **PI0610030-9** não cumprem o critério de suficiência descritiva porque não é possível extrapolar os dados para compostos não testados e para efeitos não previstos inicialmente no pedido de patente conforme depositado. O INPI afirmou em seu parecer técnico que é possível inferir atividade inibitória da integrase para os compostos dolutegravir e cabotegravir a partir de outros compostos da fórmula Markush. Como segue:

Destaca-se que a atividade inibitória da integrase foi demonstrada para uma série de compostos pertencentes à fórmula Markush inicialmente pleiteada. Nesse caso, entende-se que o efeito técnico pode ser inferido para outros compostos pertencentes à fórmula Markush e com semelhança estrutural, incluindo o dolutegravir e cabotegravir. (Parecer do INPI - RPI nº 2590 de 25/08/2020, página 3)

Isso está em total desacordo com as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco II, quando tratam da suficiência descritiva de compostos:

6.9 A suficiência descritiva de um grupo de invenções representado por meio de uma fórmula Markush é somente satisfeita se permitir que cada invenção do grupo seja executada por um técnico no assunto, com base no relatório descritivo, e não somente algumas das alternativas presentes na reivindicação. No caso de compostos definidos em uma fórmula Markush, não se pode predizer ou extrapolar que os compostos com substituintes pertencentes a diferentes classes químicas possam ser obtidos por uma mesma maneira de preparo, visto que a natureza das reações é diferente. (Resolução nº 169/2016, item 6.9)

No relatório descritivo da patente **PI0610030-9**, não foram apresentados dados sobre a atividade biológica e farmacológica dos dois compostos reivindicados, cabotegravir e dolutegravir, há apenas dados sobre o cabotegravir (página 335 do relatório descritivo). Nenhum dos compostos testados possui o anel (4R)-metil-tetra-hidro[1,3]oxazina do dolutegravir, que foi reivindicado como central para a atividade inventiva dos compostos. Dessa forma, há evidente falta de suficiência descritiva para a concessão da patente **PI0610030-9** no que concerne ao dolutegravir.

Sem a comprovação da atividade anti-HIV não é possível afirmar que os compostos dolutegravir e cabotegravir resolvem o problema do estado da técnica proposto pela própria depositante à época do pedido. Esse é um impedimento para a concessão da patente **PI0610030-9**. Portanto, **a reivindicação 1 não apresenta suficiência descritiva, contrariando o artigo 24 da LPI**. O próprio parecer técnico do INPI afirma que:

Sem a comprovação da atividade anti-HIV dos compostos, não seria possível afirmar que os mesmos resolvem o problema do estado da técnica proposto pelo próprio pedido. (Parecer do INPI - RPI nº 2590 de 25/08/2020, página 6).

Contudo, o parecer apenas comenta o fato, sem alegar que esse seria um impedimento para a concessão da patente **PI0610030-9**, faltando fundamento no próprio parecer do INPI para a concessão de patente do dolutegravir.

## **VI.C Falta de atividade inventiva e suficiência descritiva (reivindicação 2)**

A reivindicação 2 refere-se a sal de sódio dos compostos definidos na reivindicação 1 (dolutegravir e cabotegravir). Sabe-se que a formulação de sais de compostos biologicamente ativos com a finalidade de aumentar sua solubilidade e biodisponibilidade é amplamente descrita no estado da técnica. Especificamente, o



sal de sódio é amplamente utilizado no desenvolvimento de medicamentos, com diversos ingredientes ativos existindo na forma de sal de sódio, como exemplificado nas anterioridades **D5** (sais alcalinos de omeprazol, incluindo omeprazol de sódio), **D6** (fosinopril de sódio) e **D7** (diclofenaco de sódio).

Portanto, esta reivindicação não tem um efeito técnico inovador para um técnico no assunto, o que faz a reivindicação relacionada ao sal de sódio não apresentar atividade inventiva, contrariando os artigos 8º e 13 da LPI. Além disso, não há descrição do motivo da seleção do sal de sódio em vez de outros sais farmacologicamente possíveis. Portanto, carece de suficiência descritiva no relatório descritivo, contrariando o artigo 24 da LPI.

#### **VI.D Falta de atividade inventiva e suficiência descritiva (reivindicações 3 a 5)**

As reivindicações 3 a 5 referem-se à composições farmacêuticas dos compostos mencionados nas reivindicações anteriores (Figura 13), porém não há qualquer precisão do tipo de composição (dentre inúmeras possíveis) nem a via de administração.

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido na reivindicação 1 ou 2 e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de ser um agente anti-HIV.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a dita composição compreende pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado a partir de inibidores de transcriptase reversa e inibidores de protease.

**Figura 13:** Reivindicações 3 a 5 da patente **PI0610030-9**, referentes a composições farmacêuticas.

Ademais, essas reivindicações somente apresentam atividade inventiva se resolverem um problema do estado da técnica de uma formulação já conhecida. As

reivindicações 3 a 5 não resolvem um problema de estabilidade ou biodisponibilidade de uma formulação anteriormente conhecida. Portanto, essas reivindicações não apresentam atividade inventiva, contrariando os artigos 8º e 13 da LPI.

Além disso, essas reivindicações não são baseadas no relatório descritivo, uma vez que o mesmo não apresenta exemplos de composições contendo tais compostos. Conforme as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco II:

“7.01 Uma composição é uma mistura de elementos ou componentes químicos e/ou biológicos com um determinado propósito, o qual pode estar presente na reivindicação, desde que suficientemente claro de maneira a não permitir ambiguidades. Exemplo: Composição detergente caracterizada por conter os elementos A, B e C.

7.02 Deve-se verificar, segundo o apresentado no relatório descritivo, quais características deverão estar presentes na(s) reivindicação(ões) de composição em questão, de maneira a definir com precisão a reivindicação.” (Resolução nº 169/2016, itens 7.01 e 7.02)

Da forma como são apresentadas, as reivindicações 3 a 5 não são claras nem precisas, permitindo ambiguidades. Apenas dois exemplos de formulação são fornecidos no relatório descritivo, um primeiro relacionado à cápsula de gelatina dura e um segundo referente à tablete (comprimido), com componentes abrangentes e sem detalhes do respectivo preparo da formulação (páginas 240 e 241). Apenas no caso da formulação 2 (tablete) consta a descrição de que:

Os ingredientes são misturados e comprimidos para obter tabletes, cada um pesando 665 mg. (Relatório descritivo da patente **PI0610030-9**, página 241)

Ainda, nas páginas 240 e 241 do relatório descritivo, no exemplo de formulação, o termo "ingrediente ativo" é definido de forma imprecisa como sendo um composto, ou um tautômero do mesmo, um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo. Essas reivindicações não apresentam suficiência descritiva no relatório descritivo, contrariando o artigo 24 da LPI.

## VI.E Falta de suficiência descritiva (reivindicações 6 e 7)

Quanto à reivindicação de uso, sabe-se que as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco I (parágrafo 3.73), estabelecem que, para fins do exame técnico, uma reivindicação de “uso” deve ser considerada como equivalente a uma reivindicação de “processo”.<sup>19</sup>

Sabe-se, ademais, que as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco II, prevêm que “uma invenção de novo uso de um produto conhecido refere-se à invenção que utiliza um produto conhecido para um novo propósito”.<sup>20</sup>

Nesse mesmo sentido, sabe-se também que o capítulo 9 das Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Química, instituídas pela Resolução/INPI/PR nº 208/2017 de modo a complementar os dispositivos supracitados, dispõe sobre as “particularidades do exame técnico de invenções de novos usos de produtos conhecidos, especialmente novos usos médicos”.<sup>21</sup>

No entanto, não obstante a existência dessas diretrizes, no âmbito deste parecer, defende-se a inequívoca contradição entre esses dispositivos e a legislação vigente. Afinal, no ordenamento jurídico brasileiro, não restam dúvidas quanto à impossibilidade de se conceder patentes de uso, limitando-se o escopo da proteção patentária apenas a produtos e processos.

Este posicionamento se alicerça na previsão do artigo 42 da LPI, segundo o qual “a patente confere ao seu titular o direito de impedir terceiro, sem o seu consentimento, de produzir, usar, colocar à venda, vender ou importar com estes propósitos: I - **produto** objeto de patente; II - **processo ou produto** obtido

---

<sup>19</sup> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Resolução nº 124, de 04 de dezembro de 2013. Institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente - Conteúdo do Pedido de Patente. [S. I.]. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/legislacao-patente-1>.

<sup>20</sup> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Resolução nº 169, de 15 de julho de 2016. Institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente - Bloco II - Patenteabilidade. [S. I.]. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/legislacao-patente-1>.

<sup>21</sup> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Resolução nº 208, de 27 de dezembro de 2017. Institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Química. [S. I.]. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/legislacao-patente-1>.

diretamente por processo patentado” (grifo nosso).<sup>22</sup> Sendo assim, a reivindicação 7 deve ser indeferida.

Além disso, a reivindicação 6 refere-se a um composto para ser usado na (manufatura de um medicamento para) profilaxia ou tratamento de uma infecção pelo HIV. Essa reivindicação é do tipo “fórmula suíça”, dando a impressão de ser reivindicação de invenção de caráter técnico, que na verdade está ausente. Essa reivindicação não pode ser protegida por falta de clareza, em desacordo com o artigo 25 da LPI, porque o composto está caracterizado pelo seu uso e não por suas características técnicas.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser utilizado em terapia médica. (Reivindicação 6 da patente **PI0610030-9**)

Conforme as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente (Aspectos relacionados ao exame de pedidos de patente na área de química, exemplo 2, página 34), tais reivindicações não devem ser aceitas por falta de clareza.

**Exemplo 2:**

**Reivindicação:** “Produto X caracterizado pelo fato de ser usado como medicamento.”

Não aceitável por falta de clareza (art. 25 da LPI), uma vez que o produto está sendo definido pelo seu uso e não por suas características técnicas.

Ademais, uma vez que o produto é conhecido do estado da técnica, não apresentaria novidade (Resolução nº 262/2011, parágrafo 3.74).

## VII. SOBRE AS MUDANÇAS DE POSICIONAMENTO NOS PARECERES DO INPI

Conforme se extrai do acima exposto, a patente **PI0610030-9** foi depositada no Brasil em 2006 e, apesar da análise do seu conteúdo só ter sido iniciada após a concessão do exame prioritário em 2016, esse processo administrativo ainda

<sup>22</sup> Brasil. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Brasília, DF: Presidência da República, 15 maio de 1996. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L9279.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9279.htm).

perdurou até 2020, quando houve a concessão. Durante todo esse período, o medicamento esteve em situação de reserva de monopólio (mesmo antes da concessão da patente) e foram emitidos posicionamentos diversos acerca do conteúdo técnico.

Queremos destacar, nesta seção, que, por mais que a análise seja feita com o rigor da LPI, das diretrizes de exame e de outras normativas regulamentadoras, o INPI alterou substancialmente seu entendimento acerca de critérios muito importantes para a análise de pedidos de patente, impactando em sua conclusão final. No quadro 2, foram sistematizadas as mudanças de posicionamento do INPI. Essas mudanças de posicionamentos serão detalhadas e comentadas nos próximos itens.

**Quadro 2:** Sistematização das mudanças de posicionamento do INPI ao longo da análise do **PI0610030-9**.

CRITÉRIO / QUESTÃO	OPINIÃO INICIAL	MUDANÇA DE OPINIÃO
<p><b>1. Reformulação do problema técnico solucionado</b></p>	<p><b>Parecer de 26/02/2019</b>            “Portanto, tomando o documento D1 como o estado da técnica mais próximo, o problema do estado da técnica pode ser formulado como fornecer compostos alternativos com atividade inibidora da HIV integrase.” (pág. 18)</p> <p><b>Parecer de 25/08/2020:</b>            “O presente pedido é claro ao definir que o objetivo era a busca por novos compostos com atividade terapêutica e não compostos com farmacocinética melhorada. Para tal, são demonstrados e discutidos dados relacionados com a eficácia dos compostos, dados que não possuem nenhuma relação com a atividade farmacocinética dos mesmos. Não obstante, nenhum dado ou discussão é apresentada com relação à farmacocinética dos compostos. Portanto, afirma-se que a busca de uma farmacocinética melhorada não é reconhecida pelo técnico no assunto como problema técnico do pedido.” (pág.6)</p> <p>“Ademais, conforme já discutido anteriormente, em nenhum momento no RD, a requerente sugere que os compostos tricíclicos resolvem o problema do estado da técnica de maneira diferente dos demais compostos inicialmente revelados. Ademais, em nenhum momento foi atribuído qualquer efeito técnico não óbvio proporcionado pela presença do referido triciclo. Dessa forma, não é possível identificar, no momento do</p>	<p><b>Parecer PAN de 2022</b>            “Ou seja, a partir da leitura do relatório descritivo, fica evidente que o problema técnico descrito no relatório descritivo estaria no desenvolvimento de compostos com potente atividade inibitória da enzima integrase de HIV que possam ser utilizados no tratamento de infecções causada por este vírus mesmo nas cepas resistentes” (pág. 14)</p> <p>“os artigos Johns et al (2013) e Cook et al. (2019) trazidos pelas Titulares durante o processamento administrativo da patente em lide enquadram-se nesta situação, uma vez que os mesmos estão relacionados ao efeito inibidor da integrase do HIV do composto ora protegido e, desse modo, somente servem para reforçar a solução do problema técnico inicialmente revelado no relatório descritivo. Semelhantemente, é um entendimento desse colegiado que parâmetros farmacocinéticos como a biodisponibilidade, Cmax (Concentração máxima) e Tempo de meia-vida são muito importantes para avaliar a eficácia de um composto no tratamento de infecções de HIV, efeito este que também faz parte do problema técnico inicialmente descrito no relatório descritivo da patente em lide” (pág.15)</p> <p>“em consequência disto, mantemos que problema técnico objetivo solucionado pela patente PI0610030-9, frente ao estado da técnica mais próximo, é o provimento de novos</p>



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



	<p>depósito, que a inovação do presente pedido era a presença da porção tricíclica da molécula. Isso porque no RD, estruturas compreendendo dois, três, quatro e até cinco anéis são tratadas como equivalentes.” (pág. 11)</p> <p>“Logo, o desenvolvimento de compostos que solucionam a atividade sobre uma cepa mutante resistente de HIV-1 Q148H/G140S não é descrita como o problema do estado da técnica a ser resolvido pelo presente pedido, originalmente. De fato, o que se observa é que os argumentos e resultados apresentados pela requerente pretendem criar, a posteriori, um novo problema do estado da técnica, o qual não se identifica no pedido original. Portanto, essa abordagem problema-solução não é originária do pedido e não pode ser aplicada na avaliação da atividade inventiva da matéria pleiteada.” (pág. 15)</p>	<p>compostos com potente atividade inibidora de integrase do HIV e melhores perfis farmacocinéticos.” (pág. 15)</p>
--	--	---





<p><b>2. Atividade inventiva avaliada sobre o núcleo tricíclico</b></p>	<p><b>Parecer de 26/02/2019</b> “em nenhum momento foi atribuído qualquer efeito técnico inesperado e surpreendente proporcionado pela presença do referido triciclo. Dessa forma, não é possível identificar, no momento do depósito, que a inovação do presente pedido era a presença da porção tricíclica da molécula. Ao contrário, de acordo com o RD, todos os compostos da fórmula markush descrita apresentavam os mesmos efeitos, o que, inclusive suporta a suficiência descritiva do pedido.” (pag. 16)</p> <p><b>Parecer de 25/08/2020</b> “Ainda nesse sentido, características específicas presentes na molécula do dolutegravir, mas não nos compostos testados, não podem ser consideradas a base para a aferição da atividade inventiva do presente pedido. Por exemplo, nenhum dos compostos testados possui o anel (4R)-metil-tetra-hidro[1,3]oxazina do dolutegravir. Portanto, não é possível afirmar que a atividade inventiva do presente pedido está relacionada com a escolha específica de tal anel, pois essa escolha não está especificamente descrita e testada no RD.” (pág. 7)</p> <p>“em nenhum momento no RD, a requerente sugere que os compostos tricíclicos resolvem o problema do estado da técnica de maneira diferente dos demais compostos inicialmente revelados. Ademais, em nenhum momento foi atribuído qualquer efeito técnico não óbvio proporcionado pela presença do referido triciclo. Dessa forma, não é possível identificar, no momento do depósito, que a inovação do presente pedido era a</p>	<p><b>Parecer PAN de 2022</b> “No caso das características distintivas, pode-se dizer que a diferença do dolutegravir e cabotegravir frente aos compostos 377 e 378 estaria na presença de um grupo 2,4-difluorobenzila no lado direito da molécula (destacado no círculo azul na Figura 1 abaixo), assim como na presença de um anel 4-metil-tetra-hidro[1,3]oxazinana, no caso do dolutegravir, ou um anel 4-metil-tetra-hidro[1,3]oxazolidina, no caso do cabotegravir, fundido com o anel pirido[1,2a]pirazinadiona, formando um grupo tricíclico” (pág.10).</p>
---	--	--



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



	presença da porção tricíclica da molécula. Isso porque no RD, estruturas compreendendo dois, três, quatro e até cinco anéis são tratadas como equivalentes.” (pág.11)	
--	---	--



<p><b>3. Adição de matéria</b></p>	<p><b>Parecer de 26/02/2019</b></p> <p>“O RD originalmente depositado não indica, em nenhum momento, que o problema do estado da técnica é resolvido pela porção tricíclica dos compostos pleiteados. Sem a diferenciação dos compostos bi e tricíclicos no RD, o técnico no assunto não é capaz de concluir que a porção tricíclica significa qualquer avanço tecnológico na área, de forma que esse não pode ser considerado o efeito técnico do presente pedido.</p> <p>(...) Portanto, a alegação de que o efeito técnico do presente pedido é a porção tricíclica acrescenta matéria ao pedido original, contrariando o Artigo 32 da LPI.” (pág. 16)</p> <p>“No relatório descritivo originalmente depositado não há nenhuma citação referente às propriedades farmacocinéticas dos compostos pleiteados. Desse modo, conclui-se que a alegação de superioridade farmacocinética dos compostos em comparação com o estado da técnica acrescenta matéria ao pedido original.” (pág. 17)</p> <p>“Em outras palavras, resta claro que, no momento do depósito do presente pedido, o problema do estado da técnica não foi resolvido por meio da estereoquímica dos compostos, de modo que a alegação de que o efeito técnico do presente pedido é a preferência estereoquímica acrescenta matéria ao pedido original, contrariando o Artigo 32 da LPI.” (pág. 17)</p> <p><b>Parecer de 25/08/2020</b></p> <p>“Ocorre que a atividade dos compostos face a uma cepa específica, no caso, a cepa mutante HIV-1 Q148H/G140S, não foi apontada no RD do presente pedido, sendo revelada apenas</p>	<p><b>Parecer PAN de 2022:</b></p> <p>“Outro ponto que deve ser ressaltado é que durante o exame técnico de um pedido de patente pode ocorrer dúvidas nas informações dos testes experimentais descritos no relatório descritivo de um pedido de patente que impedem um examinador de tirar qualquer conclusão sobre o efeito técnico inesperado alegado ou se o mesmo é diferente dos revelados na técnica, dificultando a aferição do requisito da atividade inventiva, conforme disposto no artigo 13 da LPI nº 9.279/96. Entretanto, nessa situação, não há nenhum impedimento que a Titular traga dados experimentais esclarecedores a posteriori, de modo a superar objeções levantadas sobre a atividade inventiva que ocorram durante o exame da matéria em questão, isto porque tais dados não são considerados acréscimo de matéria ao relatório descritivo do pedido, mas sim como dados complementares, que visam apenas fornecer uma melhor compreensão do efeito técnico já descrito no relatório descritivo.” (pág. 13)</p> <p>“Por estes motivos, consideramos que os dados comparativos de parâmetros farmacocinéticos, assim como os artigos Johns et al (2013) e Cook et al. (2019) trazidos pelas Titulares durante o processamento administrativo da patente em lide podem sim ser aceitos para reforçar o efeito técnico da invenção, em consequência disto, mantemos que problema técnico objetivo solucionado pela patente PI0610030-9, frente ao estado da técnica mais próximo, é o provimento de novos compostos com potente atividade</p>
------------------------------------	--	---



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



	<p>em 2019, por meio do citado artigo. Logo, o desenvolvimento de compostos que solucionam a atividade sobre uma cepa mutante resistente de HIV-1 Q148H/G140S não é descrita como o problema do estado da técnica a ser resolvido pelo presente pedido, originalmente.” (pág. 15)</p>	<p>inibidora de integrase do HIV e melhores perfis farmacocinéticos. (pág. 15)</p>
--	---	--



<p><b>4. Perfil farmacocinético</b></p>	<p><b>Parecer de 26/02/2019</b> “Segundo as diretrizes, a apresentação de resultados/testes/ensaios com o objetivo de comprovar o efeito técnico do objeto é permitido apenas quando o efeito técnico já está descrito na matéria inicialmente revelada, ainda que não de forma quantitativa (ver item 5.16). Ou seja, nesse caso específico, os dados quantitativos e comparativos apresentados por meio da Tabela 1 da manifestação da requerente somente poderiam ser aceitos se o RD já descrevesse a suposta melhora das propriedades farmacocinéticas. Portanto, tendo em vista que o RD não relaciona o efeito técnico no presente pedido com as características farmacocinéticas dos compostos, os dados apresentados não podem ser considerados na avaliação da atividade inventiva da matéria pleiteada.” (pág. 17)</p> <p><b>Parecer de 25/08/2020</b> “A requerente argumenta em sua manifestação que os efeitos farmacocinéticos seriam inerentes dos compostos, e que, portanto, não seria necessária a sua descrição no RD. No entanto, é reconhecido pelo técnico no assunto que buscar desenvolver compostos com eficácia na inibição de uma enzima, problema a ser solucionado pelo pedido, é diferente de buscar desenvolver compostos com uma farmacocinética melhorada. Conforme exhaustivamente destacado pelos próprios pareceristas da requerente, a busca por moléculas com atividade biológica está relacionada com o estudo da relação estrutura-atividade, de grupos farmacofóricos, dos sítios ativos</p>	<p><b>Parecer PAN de 2022:</b> “parâmetros farmacocinéticos como a biodisponibilidade, Cmax (Concentração máxima) e Tempo de meia-vida são muito importantes para avaliar a eficácia de um composto no tratamento de infecções de HIV” (pág. 15)</p>
---	--	--



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



	biológicos, etc. Por outro lado, os aspectos farmacocinéticos estão relacionados com a áreas moleculares propensas à metabolização, solubilidade, lipofilicidade, entre outros parâmetros. Desse modo, cada um desses objetivos resultariam em estratégias diferentes para a modificação estrutural de compostos” (pág. 5).	
<b>5. Estereoquímica</b>	<b>Parecer de 26/02/2019</b> “Em outras palavras, resta claro que, no momento do depósito do presente pedido, o problema do estado da técnica não foi resolvido por meio da estereoquímica dos compostos, de modo que a alegação de que o efeito técnico do presente pedido é a preferência estereoquímica acrescenta matéria ao pedido original, contrariando o Artigo 32 da LPI.” (pág. 17)	<b>Parecer PAN de 2022:</b> Silente sobre o assunto
<b>6. Aceitação do efeito técnico sobre cepa mutante</b>	<b>Parecer de 25/08/2020</b> “O efeito técnico obtido com o objeto pleiteado deve ser reconhecido pelo técnico no assunto a partir do que é apresentado no RD e não pode ser apresentado por documentos posteriores à data de depósito do pedido. Ocorre que a atividade dos compostos face a uma cepa específica, no caso, a cepa mutante HIV-1 Q148H/G140S, não foi apontada no RD do presente pedido, sendo revelada apenas em 2019, por meio do citado artigo. Logo, o desenvolvimento de compostos que solucionam a atividade sobre uma cepa mutante resistente de HIV-1 Q148H/G140S não é descrita como o problema do	<b>Parecer PAN de 2022:</b> “Ou seja, a partir da leitura do relatório descritivo, fica evidente que o problema técnico descrito no relatório descritivo estaria no desenvolvimento de compostos com potente atividade inibitória da enzima integrase de HIV que possam ser utilizados no tratamento de infecções causada por este vírus mesmo nas cepas resistentes” (pág. 14)



	estado da técnica a ser resolvido pelo presente pedido, originalmente.” (pág. 15)	
<b>7. Avaliação da referência Cook et al, 2019</b>	<p><b>Parecer de 25/08/2022</b></p> <p>“Como destacado pela Blanver no subsídio apresentado em 23/06/2020, o artigo de Cook et al também apresenta dados comparativos do DTG e do análogo 1 na inibição de HIV “wild type” (sem mutações) e conclui que os dois compostos inibiram similarmente a infecção pelo HIV-1. Portanto, considerando o problema do estado da técnica originalmente apresentado no RD – fornecer novos compostos para o tratamento de infecções por HIV – observa-se que o DTG e o análogo 1 resolvem o problema igualmente.” (pág. 15)</p> <p>“Destaca-se, também, o disposto pela parecerista da subsidiária, de que <i>“as Depositantes tentam justificar um efeito técnico diferenciado dos compostos idealizados em 2006 realizando uma comparação com um composto criado em 2019, muito tempo após a prioridade de seu pedido de patente, e não em relação ao estado da técnica apontado pelo INPI”</i>. De fato, os dados apresentados, além de referenciar uma atividade não revelada no RD original, compara o DTG com um composto que não faz parte do estado da técnica, falhando em demonstrar que o objeto representa um avanço no campo tecnológico na data de depósito do pedido.” (pág. 15)</p>	<p><b>Parecer PAN de 2022:</b></p> <p>“Para este colegiado os artigos Johns et al (2013) e Cook et al. (2019) trazidos pelas Titulares durante o processamento administrativo da patente em lide enquadram-se nesta situação, uma vez que os mesmos estão relacionados ao efeito inibidor da integrase do HIV do composto ora protegido e, desse modo, somente servem para reforçar a solução do problema técnico inicialmente revelado no relatório descritivo.” (pág. 15)</p>





GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA  
INTERDISCIPLINAR DE AÍDS

<p><b>8. Análise em retrospectiva</b></p>	<p><b>Parecer de 25/08/2020</b> “na época do depósito do pedido, as alterações estruturais propostas abrangeram uma série de diferentes estratégias, levando a conclusão de que as alterações foram realizadas com base em “tentativa e erro”. Agora, a requerente utiliza de retrospectiva para destacar que as alterações específicas realizadas no composto dolutegravir não são óbvias e considera tais modificações a base para a atividade inventiva do pedido, quando, de fato, no RD não está descrito que essas modificações específicas constituem a contribuição do presente pedido” (pág. 7)</p>	<p><b>Parecer PAN de 2022:</b> Silente</p>
---	--	--

## **1. Sobre a reformulação do problema técnico solucionado**

Duas mudanças de entendimento foram observadas, a primeira referente à atuação do dolutegravir em cepas resistentes e a segunda quanto aos parâmetros de farmacocinética do mesmo composto. Inicialmente, o INPI havia reconhecido que não havia discussão no relatório descritivo acerca da atividade dos compostos sobre cepas resistentes. Seu entendimento foi alterado com base em um único trecho no relatório descritivo que brevemente menciona o termo “mutante” e “resistente” no contexto de relatar o estado da técnica. O relatório descritivo continua não fazendo qualquer menção de vantagem dos compostos sobre cepas mutantes, mas o colegiado passou a incorporar tal efeito no problema técnico.

Da mesma forma, o INPI havia demonstrado que aspectos farmacocinéticos são reconhecidos como um problema técnico muito diferente do contexto da invenção, que se concentra na atividade inibitória, parâmetro reconhecidamente relacionado à farmacodinâmica de compostos. Ademais, em nenhum trecho do relatório descritivo há menção a melhorias farmacocinéticas. No entanto, no parecer em sede de nulidade, o colegiado modificou seu entendimento afirmando que a farmacocinética está envolvida com a eficácia dos agentes no tratamento de HIV e, por isso, passou a incorporá-la no problema técnico solucionado mesmo não havendo qualquer menção a respeito.

## **2. Sobre a atividade inventiva avaliada sobre o núcleo tricíclico**

O INPI avaliou durante o exame técnico da patente que não é possível extrair do relatório descritivo uma especificidade do núcleo tricíclico como preferência a outros grupos cíclicos na mesma porção da molécula que, inclusive, compartilham atividades equivalentes, segundo o conceito inventivo do relatório descritivo. Assim, o INPI havia concluído que os núcleos tricíclicos específicos não podem servir de base para a aferição da atividade inventiva. Entretanto, no parecer emitido em 2022, o colegiado não considerou essa avaliação e realizou a aferição da atividade inventiva justamente sobre a especificidade do núcleo tricíclico do dolutegravir e cabotegravir como característica distintiva a ser considerada.

### **3. Sobre a adição de matéria**

O exame técnico da patente apontou que a alegação do efeito técnico resultante da porção tricíclica da molécula como vantajoso frente à porção bicíclica - também englobada na família de compostos originalmente revelada - seria adição de matéria por não ter sido observada à época do depósito. A adição de matéria também se estende para os dados de farmacocinética do dolutegravir, efeito atribuído *a posteriori* à estereoquímica do composto, e para a atividade do dolutegravir frente à cepa mutante. No entanto, na ocasião do PAN, o Colegiado mudou o entendimento aceitando que qualquer dado sobre os efeitos dos compostos apresentados *a posteriori*, mesmo não tendo sido revelados originalmente e não serem correlacionados com a solução técnica inicialmente defendida, poderiam ser aceitos.

### **4. Sobre o perfil farmacocinético**

O exame do técnico da patente **PI0610030-9** deixou claro que os aspectos relacionados à farmacocinética de moléculas específicas possuem natureza de problema técnico diferente daquele proposto no relatório descritivo e, além disso, nada foi mencionado em todo o relatório descritivo acerca de qualquer perfil farmacocinético vantajoso dos compostos revelados na patente. Entretanto, na ocasião da avaliação do PAN, o colegiado mudou seu entendimento, considerando que aspectos de farmacocinética são parâmetros de avaliação de eficácia de um composto para o tratamento de HIV e passou a aceitar os dados apresentados *a posteriori* que não estavam revelados no documento original e não eram, portanto, motivadores para predileção dos compostos frente aos demais.

### **5. Sobre a estereoquímica**

Mesmo tendo inicialmente considerado que a atividade inventiva não poderia ser aferida pela preferência estereoquímica do dolutegravir no exame técnico da patente **PI0610030-9**, um argumento levantado pela requerente no PAN, o colegiado se manteve silente sobre este tópico.

## **6. Sobre a aceitação do efeito técnico sobre a cepa mutante**

O INPI havia inicialmente reconhecido que no relatório descritivo originalmente depositado não havia qualquer menção acerca da atividade dos compostos sobre cepas resistentes, e que tal atividade foi revelada apenas em 2019. Para sustentar a mudança em seu entendimento e considerar tais dados como “complementares”, o INPI se baseia em um único trecho que brevemente menciona o termo “mutante” e “resistente”. Tal trecho é utilizado no contexto de relatar o estado da técnica:

Por outro lado, uma terapia de combinação é informada ser eficiente no tratamento da AIDS, por causa da frequente emergência do mutante resistente. Os inibidores da transcriptase inversa e inibidores da protease são clinicamente usados como um agente anti-HIV, entretanto, **agentes tendo o mesmo mecanismo de ação com frequência exibem resistência cruzada ou somente uma atividade adicional.** Portanto, **agentes anti-HIV tendo o outro mecanismo de ação são desejados.** (Relatório descritivo da patente **PI0610030-9**, página 1, grifos nossos)

Ou seja, o relatório descritivo continua sem mencionar a vantagem da “invenção” sobre cepas mutantes, mas, com base na aparição desses termos uma única vez, o colegiado decide por aceitar o efeito técnico descoberto e apresentado *a posteriori*.

## **7. Sobre a avaliação da referência Cook et al. (2019)**

Durante o exame técnico, o INPI havia reconhecido que o artigo de Cook et al. (2019) não realizava uma comparação do dolutegravir com o estado da técnica, pois o “*analog 1*” utilizado para comparação não era descrito no estado da técnica e, sim, encontrava-se no próprio relatório descritivo da patente. Na ocasião da avaliação do PAN, o colegiado não fez essa avaliação e mudou seu entendimento afirmando que o artigo poderia ser aceito como forma de comprovação de atividade inovadora frente ao estado da técnica.

## **8. Sobre a análise em retrospectiva**

O INPI, durante exame técnico, entendeu que a consideração sobre os efeitos técnicos não revelados no relatório descritivo e realizados *a posteriori*, bem como a aferição de atividade inventiva sobre o núcleo tricíclico específico do dolutegravir e cabotegravir, só era possível com um viés retrospectivo. O colegiado do INPI, em sede de nulidade, não fez qualquer menção sobre essa visão retrospectiva, e, ao contrário, considera tais aspectos como características da invenção relatada na **PI0610030-9**.

## VIII. SÍNTESE DAS RAZÕES PARA A NULIDADE DA PATENTE PI0610030-9

Apesar do extenso parecer técnico do INPI (de agosto de 2020) apresentar uma série de reflexões sobre a inconsistência da patente **PI0610030-9**, a conclusão do parecer favorável à concessão é totalmente incoerente com as reflexões apresentadas e debatidas inicialmente no mesmo parecer. A concessão da patente acontece por uma suposta atividade inventiva, que não havia sido explorada anteriormente no parecer.

As contradições apresentadas no parecer do INPI envolvem argumentos referentes à falta de suficiência descritiva, falta atividade inventiva e adição de matéria ao relatório descritivo, além da impossibilidade de combinação de anterioridades para avaliação da atividade inventiva.

Por fim, cabe ressaltar que o INPI, em seu parecer, extrapolou o resultado farmacológico do dolutegravir tendo como base o cabotegravir, ao mesmo tempo que diz não ser razoável para um técnico no assunto correlacionar **D1, D2 e D4** para solucionar um problema. Assim, parece muito curioso que um parecerista entenda que extrapolação de um resultado farmacológico, a partir de incrível dedução sem a realização do ensaio, seria mais razoável que combinar três referências bibliográficas sobre um vírus largamente estudado, com alvos estabelecidos e inúmeros inibidores conhecidos.

## IX. CONCLUSÃO

A partir do exposto, baseados nos argumentos técnicos apresentados, entendemos que a declaração de nulidade da patente **PI0610030-9** é urgente e necessária.. A patente **PI0610030-9** infringe os artigos 8º, 13, 24, 25 e 32 da Lei da Propriedade Industrial nº 9.279 de 14 de maio de 1996 e deve ser declarada nula nos termos do artigo 50 e seguintes da LPI.

A patente **PI0610030-9**, tal como concedida, fere o direito fundamental à saúde, o princípio da função social da propriedade e o princípio da troca entre o público e o privado que fundamenta a concessão de uma patente, ao conceder o privilégio de exploração temporária sem a necessária contrapartida de disponibilizar um conhecimento adicional para a sociedade.

Rio de Janeiro, 05 de setembro de 2022.

*Caroline Scopel*

Carolinne Thays Scopel  
CRF/RJ 20.318

*Aline Reis de Carvalho*

Aline Reis de Carvalho  
CNPJ: 41.732.197/0001-30