



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



## AO PRESIDENTE DO INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA, COMÉRCIO E SERVIÇOS

Número da patente: **BR112021022419-0**

Data de depósito: **06/08/2021**

Prioridade unionista: **63/194,241 28/05/2021**

**63/170,158 02/04/2021**

**63/143,435 29/01/2021**

**63/073,982 03/09/2020**

Data de concessão: **25/04/2023**

Titular: **Pfizer Inc. (US)**

Título: **Compostos antivirais contendo nitrila e composição farmacêutica**

**ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AIDS - ABIA**, associação civil sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ/MF sob nº 29.263.068/0001-45, com sede na Avenida Presidente Vargas, 446 - 13º andar, Centro, Rio de Janeiro/RJ, CEP 20071-907, na pessoa de seu representante nos termos de seu Estatuto Social (anexos 12 e 13), por seu advogado (anexo 14);

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

vem respeitosamente à presença de Vossa Senhoria, com fulcro no artigo 51 da Lei nº 9.279/1996 - Lei da Propriedade Industrial (LPI), requerer a instauração de:

### **PROCESSO ADMINISTRATIVO DE NULIDADE (PAN)**

da patente de invenção **BR112021022419-0**, com base nos fatos e fundamentos expostos a seguir.

### **I. DA LEGITIMIDADE DAS ORGANIZAÇÕES PROPONENTES, DA MOTIVAÇÃO E DA TEMPESTIVIDADE DO PRESENTE PAN**

A legitimidade das organizações que apresentam o presente processo de nulidade administrativa (PAN) verifica-se diante de suas históricas e respeitadas trajetórias na defesa dos direitos humanos, com ênfase para o direito à saúde e acesso a tratamento e assistência farmacêutica de qualidade, além de ativa atuação no campo da implementação de políticas públicas na área de propriedade intelectual, com vistas à primazia do interesse público.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA  
INTERDISCIPLINAR DE AIDS

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

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

A Federação Nacional dos Farmacêuticos (Fenafar) é uma entidade representativa da categoria farmacêutica a nível nacional. Fundada em 25 de outubro de 1974, possui hoje 22 sindicatos filiados. A Fenafar teve papel decisivo no processo de debate que culminou na constituição do Sistema Único de Saúde e na construção da Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Nesses 49 anos, a Fenafar construiu uma história de lutas na promoção de ações que envolvem o medicamento, desde a sua produção até a orientação correta para o usuário sobre o seu uso racional. Essa luta sempre esteve vinculada à concepção da Saúde como direito de todos para a construção de um país menos desigual, mais soberano e desenvolvido. Mais informações em: [www.fenafar.org.br](http://www.fenafar.org.br).

A presente petição é motivada pela publicação do despacho 16.1, publicado por meio da RPI 2729 de 25/04/2023, referente à concessão da patente de invenção BR112021022419-0 (doravante denominada BR419).

A presente requerente, acredita que a concessão da patente BR419 foi equivocada, pois a matéria reivindicada não cumpre com os requisitos de patenteabilidade e está em desacordo com o disposto na LPI.

Ao tomar conhecimento da referida decisão de concessão da patente, a requerente, respeitosamente, vem requerer que esse respeitável Instituto reveja a sua decisão a fim de que o pedido de nulidade da patente seja conhecido e provido, frente ao não cumprimento do disposto nos artigos 8º, 10, 11, 13 e 25 da LPI, e assim a patente seja declarada nula nos termos do artigo 50, incisos I, II e IV.

A presente requisição para instauração de processo administrativo de nulidade



é tempestiva, pois considerando o artigo 51 da LPI está dentro do prazo de 6 (seis) meses contados da concessão da referida patente.

Art. 51. O processo de nulidade poderá ser instaurado de ofício ou mediante requerimento de qualquer pessoa com legítimo interesse, no prazo de 6 (seis) meses contados da concessão da patente.

## II. DO PROCESSO ADMINISTRATIVO

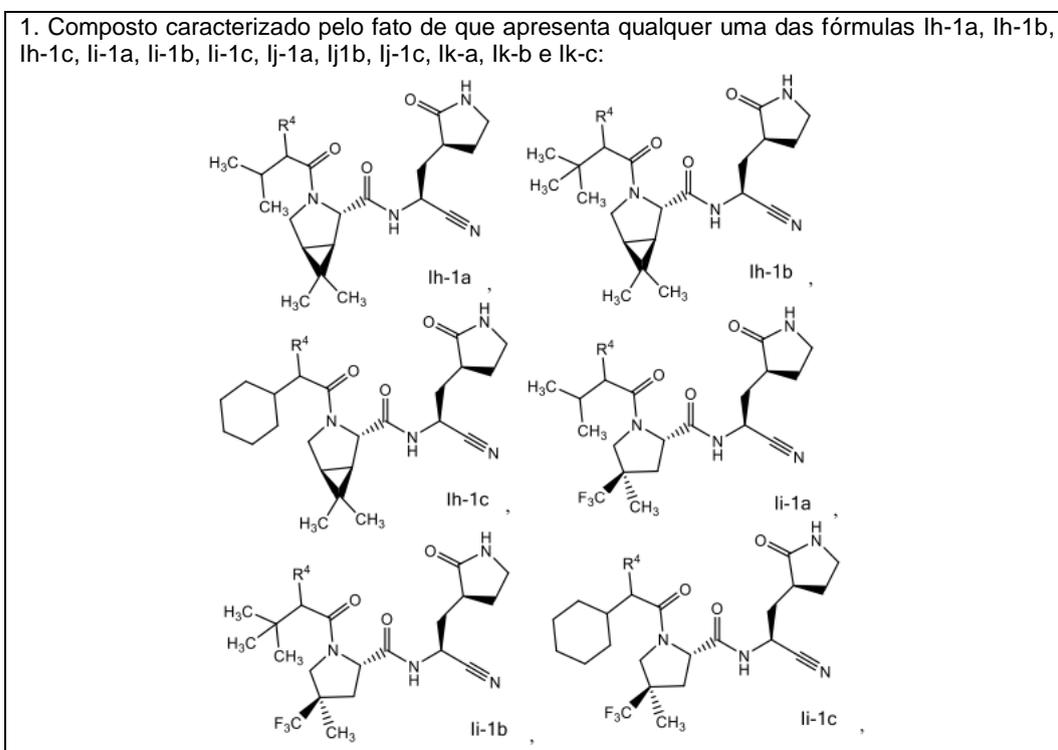
Os principais eventos já ocorridos no processo administrativo da patente BR419 estão resumidos abaixo:

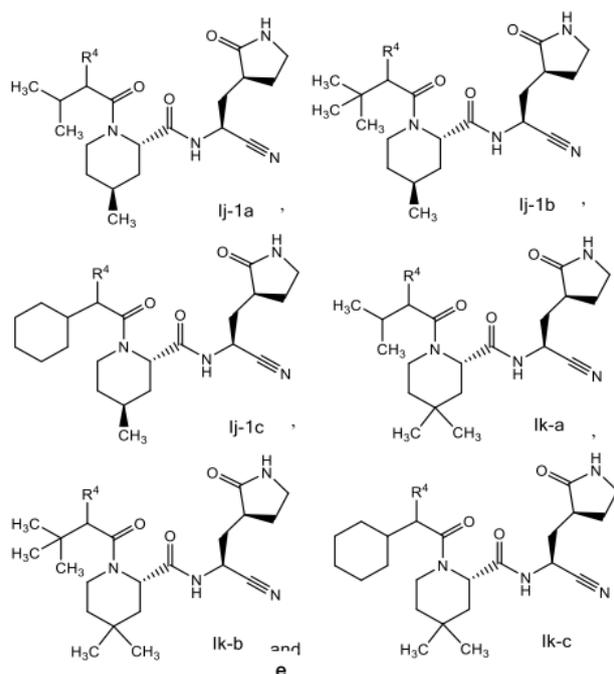
1. Em 06/08/2021, o pedido BR419 foi depositado pela Pfizer Inc. (doravante denominada como titular), por meio do pedido PCT IB2021/057281, cuja data de prioridade mais antiga é 03/09/2020, referente ao pedido estadunidense US63/073,982. O quadro reivindicatório (QR) depositado continha 30 reivindicações, sendo 7 independentes. Em 08/11/2021, por meio da petição 870210103007, o pedido entrou em fase nacional, quando foi apresentada a tradução do QR.
2. Em 03/12/2021, foi apresentada a tradução do relatório descritivo (RD), das figuras, assim como novas vias do resumo e do QR, no qual houve aumento dos radicais reivindicados na Markush da reivindicação 1.
3. Em 15/08/2022, por meio da petição de número 870220072816, foram apresentadas modificações no QR, que passou a ter 25 reivindicações. A reivindicação 2 passou a ser independente, umas das formas cristalinas foi excluída do QR, as reivindicações de composto cristalino passaram a incluir os dados de difração de raios-X (DRX) e as reivindicações de método passaram a ser reivindicações de composto para uso ou fórmula suíça.
4. O pedido de exame foi peticionado em 25/08/2022 e, em 29/08/2022, foram realizadas novas modificações no QR (petição 870220077461), mantendo 22 reivindicações e excluindo as reivindicações do tipo fórmula suíça.
5. Em 30/08/2022, por meio da petição 870220078336, a titular enviou o pedido para exame colaborativo prioritário (*Patent Prosecution Highway - PPH*) com base no QR europeu deferido em 15/09/2022. Após resposta a uma exigência formal, o trâmite prioritário foi concedido, em 11/10/2022, por meio da RPI 2701.
6. Em 20/12/2022, por meio da RPI 2711, o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) exarou a primeira exigência ao pedido BR419. No exame, foram feitos apontamentos em relação ao artigo 25 da LPI, especialmente sobre a presença de termos imprecisos nas reivindicações, como “hidrato”, “solvato”, “cerca de”, e sobre a construção das reivindicações escritas como “composto para uso em um método de tratamento”. Sobre a atividade inventiva, o exame se limitou a concluir que o QR refletia o escopo de proteção da patente europeia correspondente e concordar com a opinião da titular a respeito da ausência de uma relação estrutura-atividade no estado da técnica que permitisse a um técnico no assunto prever a atividade antiviral conforme os substituintes.
7. A exigência foi respondida em 15/03/2023 com a exclusão de alguns termos e algumas reivindicações; em 28/03/2023, o INPI publicou o deferimento do

pedido de patente BR419 por meio da RPI 2725; e, em 25/04/2023, a carta-patente foi concedida sob o número BR112021022419-0, tendo sido publicada na RPI 2729.

### III. DA MATÉRIA REIVINDICADA NA PATENTE BR112021022419-0

Até o deferimento do pedido de patente BR419, publicado em 28/03/2023 por meio da RPI 2725, houve diversas alterações no QR. Das mudanças, destaca-se a realizada em 15/08/2022, na qual as reivindicações de composto cristalino passaram a incluir os dados de difração de raios-X (DRX) e as reivindicações de método terapêutico passaram a ser reivindicações de composto para uso ou fórmula suíça, ambas alterações correspondiam a aumento de matéria reivindicada. Em 29/08/2022, o QR foi novamente modificado, tendo sido excluída a reivindicação de fórmula suíça. O QR da patente concedida contém as seguintes reivindicações:



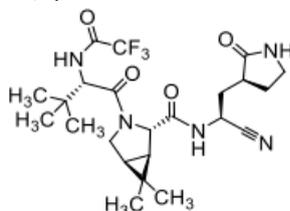


em que R<sub>4</sub> é selecionado do grupo que consiste em (C1-C6 alquil)amino opcionalmente substituído com um a cinco flúores, C1- C6alquil-C(O)NH- opcionalmente substituído com um a cinco flúores, e C1-C6alquil-S(O)2NH- opcionalmente substituído com um a cinco flúores; ou um sal farmacologicamente aceitável do referido composto.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sub>4</sub> é selecionado do grupo que consiste em CF<sub>3</sub>C(O)NH-, CF<sub>3</sub>S(O)2NH-, CH<sub>3</sub>C(O)NH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH- e CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH-; ou um sal farmacologicamente aceitável de referido composto.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R<sub>4</sub> é CF<sub>3</sub>C(O)NH- ou CF<sub>3</sub>S(O)2NH-.

4. Composto, de acordo com a reivindicação\*, caracterizado pelo fato de que é (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopiperolidin-3-yl]etil)-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, que tem a estrutura



5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que é (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopiperolidin-3-yl]etil)-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida cristalino.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que é (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopiperolidin-3-yl]etil)-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, Forma Sólida 1, definido por um padrão de difração de raios X em pó (fonte de radiação Cu, média K- $\alpha$ ) contendo picos em 7,6, 9,8, 11,4, 11,9, 12,7, 15,7, 15,8, 17,3, 17,8, 18,3, 18,9, 19,7, 19,9, 20,5, 21,0, 21,7, 22,2, 22,5, 23,1, 23,6, 24,7, 25,3, 27,0, 27,2, 27,9, 28,1, 29,5, 32,6, 35,7 e 37,0 °2-theta +/- 0,2°.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que é (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopiperolidin-3-yl]etil)-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, Forma Sólida 4, definida por um padrão de difração de raios X em pó (fonte de radiação Cu, média K- $\alpha$ ) contendo picos em 7,6, 9,8, 10,8, 11,2, 11,4, 11,4, 11,7, 12,0, 12,3, 12,7, 13,7, 14,9, 15,1, 15,9, 17,5, 18,0, 18,2, 18,5, 18,8, 20,0, 20,4, 20,7, 21,1, 21,6, 21,8, 22,3, 23,1, 23,4, 24,2, 24,9, 25,2, 26,1, 27,0, 27,2, 28,1, 28,9, 29,4, 29,5, 29,8, 30,0, 30,6, 30,8, 31,3, 31,8, 32,5, 32,8, 33,2, 34,4, 35,5, 35,6, 35,6, 36,0, 36,4, 37,1, 38,7, 39,4, 39,5 e 39,8 °2-theta +/- 0,2°.

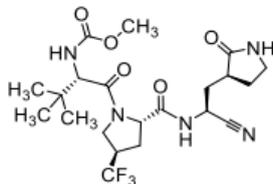
8. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que é (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Ciano-2-[(3S)-2-oxopiperolidin-3-yl]etil)-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida amorfa.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que é (1R,2S,5S)-N-

{{(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil}-6,6-dimetil-3-[3-metil-N-(trifluoroacetil)-L-valil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida, solvato de éter metil tercbutílico.

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

11. Composto, caracterizado pelo fato\* de que é N-(metoxi carbonil)-3-metil-L-valil-(4R)-N-((1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil)-4-(trifluorometil)-L-prolinamida, que tem a estrutura



12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido na reivindicação 4, juntamente com um veículo farmacêuticamente aceitável.

13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido na reivindicação 12, juntamente com um veículo farmacêuticamente aceitável.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 10, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método para tratar uma infecção por coronavírus em um paciente.

15. Composto para uso em um método de tratamento, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a infecção por coronavírus é COVID-19.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método para tratar uma infecção por coronavírus em um paciente.

17. Composto para uso em um método de tratamento, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de a infecção por coronavírus é COVID-19.

\*copiado conforme consta na BR419 (grifos nossos)

No atual QR da patente BR419, são descritos inibidores peptidomiméticos de protease do tipo 3CL (3CL<sup>pro</sup>) de coronavírus. Os compostos inibidores de 3CL<sup>pro</sup> podem inibir a replicação viral e, potencialmente, serem usados no tratamento de doenças infecciosas causadas por coronavírus, como por exemplo a Covid-19. Dentre os compostos incluídos nas fórmulas tipo Markush, está o composto nirmatrelvir, também conhecido pelo código “PF-07321332”, que deriva da Fórmula Markush 1h-1b. O composto tem a seguinte estrutura química:

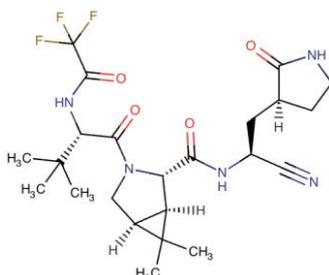


Figura 1: Estrutura química do nirmatrelvir (PF-07321332).

Fonte: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16691> (consultado em 07/07/2023)

Na Tabela 1, está um resumo do conteúdo do atual QR da patente BR419.

Tabela 1: Resumo dos tipos de reivindicações da patente **BR112021022419-0**

OBJETO DE PROTEÇÃO	REIVINDICAÇÕES	DETALHES
Composto	1 a 11	Fórmulas Markush, compostos selecionados e polimorfos
Composição	12 e 13	Composto e veículo
Método terapêutico	14 a 17	Composto para uso em método de tratamento

## IV. DA IMPORTÂNCIA DO NIRMATRELVIR PARA A SAÚDE

Atualmente, o composto nirmatrelvir faz parte do medicamento Paxlovid<sup>®</sup>, comercializado pela Pfizer, cuja composição inclui associação com o ritonavir. O medicamento é indicado para o tratamento da Covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para a forma grave da doença. O medicamento foi aprovado pela agência estadunidense *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>1</sup> em dezembro de 2021 e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA)<sup>2</sup> em janeiro de 2022. Em abril de 2022, a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>3</sup> divulgou fortes recomendações para o uso de associação de nirmatrelvir e ritonavir para tratamento de Covid-19 moderada a leve em pacientes com risco de progressão para a doença grave.

No Brasil, em novembro de 2022, foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)<sup>4</sup> a venda do medicamento em farmácias e hospitais em todo o país. Dada a urgência da situação e a crescente ameaça de novas subvariantes de Sars-Cov-2, a aprovação não seguiu o rito processual padrão da Anvisa e ainda não há preço para o produto indicado na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)<sup>5</sup>. Atualmente, o medicamento está em comercialização por preços exorbitantes, passando de 4 mil reais uma caixa com 30 comprimidos, valor correspondente a mais de 3,5 salários mínimos.



RS-5128,71 QUANTIDADE: R\$ 4526,09 - 1 +

Paxlovid nirmatrelvir 150mg + ritonavir 100mg 30 comprimidos  
Pfizer  
30 comprimidos revestidos  
Nirmatrelvir,ritonavir  
Vendido e entregue por  
0 de 5 ★★★★★ (0)

Paxlovid é indicado para o tratamento da COVID-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para COVID-19 grave.

PAXLOVID É UM MEDICAMENTO. SEU USO PODE TRAZER RISCOS. PROCURE UM MÉDICO OU UM FARMACÉUTICO. LEIA A BULA. MEDICAMENTOS PODEM CAUSAR EFEITOS INDESEJADOS. EVITE A AUTOMEDICAÇÃO: INFORME-SE COM O FARMACÉUTICO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

comprar

Adicionar aos favoritos

Paxlovid Nirmatrelvir 150mg + Ritonavir 100mg 30 comprimidos  
Vendido e entregue por Drogasil  
Pfizer  
30 Comprimidos Revestidos  
NIRMATRELVIR, RITONAVIR

Adicionar aos favoritos

Paxlovid é indicado para o tratamento da COVID-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para COVID-19 grave.

PAXLOVID É UM MEDICAMENTO. SEU USO PODE TRAZER RISCOS. PROCURE UM MÉDICO OU UM FARMACÉUTICO. LEIA A BULA. MEDICAMENTOS PODEM CAUSAR EFEITOS INDESEJADOS. EVITE A AUTOMEDICAÇÃO: INFORME-SE COM O FARMACÉUTICO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Quantidade: RS-5128,71 - 1 + R\$4557,88  
comprar  
Calcular frete  
CEP: Ok

Figura 2: Exemplos dos preços praticados para o Paxlovid<sup>®</sup> em farmácias comerciais em outubro de 2023

<sup>1</sup> US FDA (2021). Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19. Available at <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>

<sup>2</sup> EMA (2022). Paxlovid. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid#authorisation-details-section>

<sup>3</sup> WHO (2022). WHO recommends highly successful COVID-19 therapy and calls for wide geographical distribution and transparency from originator. Available at <https://www.who.int/news/item/22-04-2022-who-recommends-highly-successful-covid-19-therapy-and-calls-for-wide-geographical-distribution-and-transparency-from-originator> The British Medical Journal (2022). A living WHO guideline on drugs for covid-19. Available at <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>

<sup>4</sup> <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-venda-do-medicamento-paxlovid-em-farmacias>

<sup>5</sup> Órgão interministerial responsável pela regulação econômica do mercado de medicamentos no Brasil e a Anvisa exerce o papel de Secretaria-Executiva da Câmara



Levando em conta a própria razão da existência do sistema de patentes, o papel do INPI é central e importantíssimo para a garantia de direitos sociais. O artigo 5º da Constituição Federal de 1988, dispõe que:

XXIX - a lei assegurará aos autores de inventos industriais privilegio temporário para sua utilização, bem como proteção às criações industriais, à propriedade das marcas, aos nomes de empresas e a outros signos distintivos, tendo em vista o interesse social e o desenvolvimento tecnológico e econômico do País; (grifos nossos)

Uma vez que a concessão de uma patente é um privilégio, outorgado pelo Estado, que visa estimular o desenvolvimento tecnológico dentro de um contexto geral de interesse social, a concessão de uma patente deve ser embasada em fortes argumentos técnicos e indubitável patenteabilidade. Caso contrário, não há respaldo para concessão de privilégios pelo Estado.

Em um país com enorme desigualdade social e diversas dificuldades de acesso aos serviços e tecnologias de saúde, especialmente para a população mais vulnerável ao agravamento da doença, o papel do INPI se torna ainda mais importante. A garantia de liberdade de operação para tecnologias descritas no estado da técnica, de forma literal ou por inferência lógica, é um passo importante na garantia de medicamentos genéricos para o atendimento de saúde integral à população, inclusive para os pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Neste contexto, a requerente passa a demonstrar suas razões para defender a revisão do processo administrativo que concedeu a patente BR419 por processo administrativo de nulidade (PAN). A requerente acredita que a patente BR419 deve ser declarada nula por infração às disposições da LPI e demonstra as razões a seguir.

## V. DO ESTADO DA TÉCNICA

A requerente apresenta os seguintes documentos do estado da técnica para a discussão:

**D1:** BR112022026899-8. Composto representado pela fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, composição farmacêutica, método de tratamento ou prevenção de uma infecção por vírus, método de inibição da protease 3c viral ou protease 3CL viral em um mamífero e método de tratamento de um distúrbio respiratório. Data de depósito: 19/07/2021. Requerente: Enanta Pharmaceuticals.

Descreve inibidores de 3CLpro de coronavírus e composições contendo os compostos. A fórmula de Markush VI-6a de D1 descreve os compostos reivindicados nas fórmulas de Markush 1h-1a, 1h-1b e 1h-1b da presente patente.

**D2:** WO2005113580. Compostos e composições anticoronavirais, seus usos farmacêuticos e materiais para sua síntese. Data de depósito internacional: 09/05/2005. Requerente: Pfizer.

Descreve inibidores peptidomiméticos de SARS-CoV 3CL<sup>pro</sup> de 2 resíduos contendo um anel análogo a  $\gamma$ -lactama glutamina, P1 de 5 membros com diferentes grupos como grupo projetado; seus solvatos ou sais farmacologicamente aceitáveis. Composto PF-00835231 é descrito e testado



neste documento. Também divulga composições compreendendo os compostos e métodos para tratar ou prevenir uma infecção por SARS.

**D3:** WO2006061714. Compostos e composições anticoronavirais, seus usos farmacêuticos e materiais para sua síntese. Data de depósito internacional: 12/06/2005. Requerente: Pfizer.

Descreve inibidores de protease do tipo SARS-3C envolvendo 2 e 3 resíduos peptidomiméticos, contendo P1 de 5 membros que mimetiza  $\gamma$ -lactama glutamina com aldeído eletrofílico C-terminal ou grupo projetado de cetona. Também divulga composições compreendendo os compostos e métodos para tratar ou prevenir uma infecção por SARS.

**D4:** Chuck C; Chen C; Ke Z et al. Design, synthesis and crystallographic analysis of nitrile-based broad-spectrum peptidomimetic inhibitors for coronavirus 3C-like proteases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 59:1-6, 2013. ISSN 0223-5234, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.053>

Revela inibidores peptidomiméticos à base de nitrila que são eficazes em uma ampla variedade de 3CL<sup>pro</sup> de coronavírus.

**D5:** WO2003062265. Novos peptídeos como inibidores da NS3-serina protease da hepatite vírus C. Data de depósito internacional: 16/01/2003. Requerente: Schering Corporation e Corporação Dendreon.

Revela compostos que têm atividade inibidora da protease do HCV, bem como métodos para preparar tais compostos, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos, bem como métodos de usá-los para tratar distúrbios associados com a protease do HCV. Boceprevir é um dos compostos selecionados dentre os divulgados no documento. Os compostos divulgados têm a mesma fração dimetil ciclopropil prolina que os compostos de fórmulas Markush Ih-1a, b e c e compostos selecionados do presente pedido de patente. Enantiômeros, estereoisômeros, rotâmeros, tautômeros, racematos, pró-fármacos ou sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos compostos também são reivindicados.

**D6:** Njoroge FG et al. Challenges in modern drug discovery: a case study of boceprevir, an HCV protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. *Accounts of Chemical Research*, 41(1): 50-59, 2008. doi:10.1021/ar700109k

Descreve a abordagem de design de drogas baseada em estrutura que levou à descoberta do composto SCH 503034 (boceprevir) tendo uma cetoamida primária em P', ciclobutilalanina em P1, gem-dimetilciclopropilprolina em P2, terc-leucina em P3 e terc-butil uréia como agente de capeamento.

**D7:** Ma C; Sacco MD; Hurst B et al. Boceprevir, GC-376, and calpain inhibitors II, XII inhibit SARS-CoV-2 viral replication by targeting the viral main protease. *Cell Res* 30: 678-692, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0356-z>. Data de publicação: junho de 2020.

Divulga uma triagem de reaproveitamento de drogas para identificar inibidores potentes contra a protease de SARS-CoV-2 3CL<sup>pro</sup> dentre uma coleção de inibidores de protease aprovados pelo FDA. Usando o ensaio enzimático baseado em FRET, vários inibidores, incluindo boceprevir, GC-376 e inibidores de calpaína II e XII, foram identificados com potente atividade no ensaio



enzimático. Significativamente, quatro compostos (boceprevir, GC-376, inibidores de calpaína II e XII) inibiram a replicação viral de SARS-CoV-2 em cultura celular.

**D8:** Jin Z; Du X; Xu Y; Deng Y; Liu M; Zhao Y et al. Structure of M<sup>pro</sup> from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582(7811): 289-293, 2020.

Divulga uma avaliação tridimensional da 3CL<sup>pro</sup> e possíveis inibidores dentre os quais foi destacado o N3.

**D9:** Zhai Y et al. Cyanohydrin as an anchoring group for potent and selective inhibitors of enterovirus 71 3C protease. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(23), 9414-9420, 2015. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01013.

Revela inibidores de protease 3C de enterovírus 71 (EV71) com um grupo ciano projetado abaixo do grupo  $\gamma$ -lactama que demonstram alta seletividade e excelente atividade inibitória.

**D10:** Wang Y et al. Inhibition of enterovirus 71 replication by an  $\alpha$ -hydroxy-nitrile derivative NK-1.9k. *Antiviral Research*, 141: 91-100, 2017. ISSN 0166-3542, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.01.002>.

Revela inibidores de protease 3C do enterovírus 71 (EV71) com um grupo ciano como grupo projetado (ogiva).

**D11:** Grodowska, K., Parczewski, A. Organic solvents in the pharmaceutical industry. *Acta poloniae pharmaceutica*, 67 1, 3-12, 2010.

Descreve o uso de solventes na indústria farmacêutica como meio de reação química, purificação de compostos e formação de solvatos.

Dos documentos avaliados, trazemos os ensinamentos mais relevantes para a avaliação da matéria da BR419.

Para exercer suas principais funções, os vírus precisam de diferentes estratégias para a expressão de proteínas. Alguns vírus de RNA (coronavírus e HIV) e alguns de DNA (varíola e herpes) empregam a síntese de grandes poliproteínas (blocos de proteínas unidos covalentemente). Essas poliproteínas incluem proteases que são capazes de se autoliberar por autoclivagem e processar o restante das proteínas virais para obter as formas finais.

Quando se buscam alvos proeminentes de drogas para o tratamento de infecções virais, as proteases são escolhas comuns no estado da técnica uma vez que se uma protease viral é inibida, o ciclo de vida viral é interrompido pois nenhuma proteína viral será processada, comprometendo a replicação viral<sup>6</sup>. A maioria dos inibidores de protease conhecidos são pequenas moléculas que se ligam, covalentemente ou não covalentemente, a algum resíduo de aminoácido da enzima. Os inibidores de protease descritos podem ser peptidomiméticos ou não peptidomiméticos e, em sua maioria, são descritos em associação com dose baixa de ritonavir para reforço farmacocinético<sup>7</sup>.

Os coronavírus apresentam grandes genomas de RNA viral que codificam duas

<sup>6</sup> Jin Z; Du X; Xu Y; Deng Y; Liu M; Zhao Y; Zhang B; Li X; Zhang L; Peng C *et al.* Structure of M(pro) from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582: 289-293, 2020.

<sup>7</sup> Cooper CL; Van Heeswijk RPG; Gallicano K; Cameron DW. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clinical infectious diseases*, 36(12): 1585-1592, 2003. Hull MW; Montaner JS. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Annals of medicine*, 43(5): 375-388, 2011.

grandes poliproteínas, chamadas pp1a e pp1ab. Essas poliproteínas são processadas pelas proteases do vírus para gerar quatro proteínas estruturais: spike, membrana, envelope e nucleocapsídeo, além de 16 proteínas não estruturais. O processamento proteolítico para liberar as proteínas virais funcionais é alcançado por duas proteases: a protease tipo papaína (PL<sup>pro</sup>) e a protease semelhante à 3-quimotripsina (3CL<sup>pro</sup>), também chamada de protease principal (M<sup>pro</sup>).

A 3CL<sup>pro</sup> cliva 11 das 16 proteínas não estruturais, tornando-se um alvo chave para o desenvolvimento de drogas antivirais. A 3CL<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2 é uma proteína de 34,5 KDa de tamanho e sua estrutura 3D foi disponibilizada publicamente em 24 de abril de 2020 (D8). Esta proteína compartilha uma semelhança de sequência de aminoácidos de 96% com a 3CL<sup>pro</sup> de SARS-CoV e 100% de identidade no sítio ativo<sup>8</sup>. Além disso, por meio da sobreposição de doze 3CL<sup>pro</sup> de coronavírus (incluindo SARS-CoV e MERS), descobriu-se que o local de ligação do substrato da 3CL<sup>pro</sup> é altamente conservado entre todos os coronavírus. Este fato sugere fortemente que os inibidores direcionados a este local em 3CL<sup>pro</sup> apresentam um amplo espectro dentro dos diferentes coronavírus.

A forma pela qual a 3CL<sup>pro</sup> do coronavírus funciona está divulgada desde a década de 1990<sup>9</sup>. O amplo conhecimento de um mecanismo conservado, juntamente com a resolução 3D de estruturas proteicas, levou ao desenvolvimento de inibidores dessas proteases chave, por exemplo, alguns inibidores que podem formar complexos acil-enzima que não podem ser hidrolisados<sup>10</sup>.

Após o surto de SARS-CoV-2 em 2019 e o estado de pandemia que foi decretado em 2020, esforços foram feitos por toda a comunidade científica para obter e testar inibidores de 3CL<sup>pro</sup>, não apenas desenvolvendo novos medicamentos, mas também reaproveitando medicamentos antigos. Em D8, a estrutura tridimensional da 3CL<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2 foi resolvida e alguns inibidores foram testados. Dentre os compostos, merece destaque um medicamento previamente desenvolvido chamado N3, o qual foi testado quanto à afinidade de ligação à 3CL<sup>pro</sup> de SARS-CoV-2 e descobriu-se que há ligação de alta afinidade além de atividade antiviral em células humanas infectadas<sup>11</sup>.

## VI. DA INTEMPESTIVIDADE DO EXAME COLABORATIVO PRIORITÁRIO (PPH)

Em 25/08/2022, foi solicitado pedido de exame de invenção, e em 29/08/2022 foram realizadas modificações no QR do pedido BR419, resultando em 22 reivindicações. A solicitação de exame colaborativo prioritário (PPH) foi enviada em 30/08/2022 e sofreu uma exigência técnica em 20/09/2022, uma vez que a titular enviou, em 30/08/2022, um mero documento de “*Intention to Grant*” do escritório de

<sup>8</sup> R. Banerjee, L. Perera, L. M. V. Tillekeratne, Drug Discovery Today 2021, 26(3), 804. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.12.005. A. K. Ghosh, M. Brindisi, D. Shahabi, M. E. Chapman, A. D. Mesecar, ChemMedChem. 2020, 15, 907. DOI: 10.1002/cmcd.202000223.

<sup>9</sup> Hegyi, A., Friebe, A., Gorbalenya, A. E., & Ziebuhr, J. (2002). Mutational analysis of the active centre of coronavirus 3C-like proteases. Journal of General Virology, 83(3), 581-593.

<sup>10</sup> Ghosh AK, Brindisi M, Shahabi D, Chapman ME, Mesecar AD. Drug development and medicinal chemistry efforts toward SARS-coronavirus and Covid-19 therapeutics. ChemMedChem, 15(11): 907-932, 2020.

<sup>11</sup> Yang H; Xie W; Xue X; Yang K; Ma J; Liang W; Zhao Q; Zhou Z; Pei D; Ziebuhr J; Hilgenfeld R; Yuen KY; Wong L; Gao G; Chen S; Chen Z; Ma D; Bartlam M; Rao Z. Design of wide-spectrum inhibitors targeting coronavirus main proteases. PLoS biology, 3(10): e324, 2005.



patentes europeu (EPO). O pedido europeu EP3953330, que foi base para a solicitação do exame colaborativo, foi concedido em 15/09/2022, ou seja, após a solicitação de exame prioritário.

Importante destacar que a Portaria/INPI/PR nº 13, de 01 de abril de 2022, que estava vigente na época, tratava sobre os requisitos para o trâmite do PPH e definia claramente que para ter prioridade de tramitação o pedido de patente precisava pertencer a uma família para a qual o escritório de exame anterior (no caso o escritório europeu - EPO) "**tenha exarado uma decisão** de deferimento ou concessão da patente"<sup>12</sup> (grifo nosso).

Em complemento, a Portaria nº 13/2022 exigia que o requerimento<sup>13</sup> do exame prioritário contivesse um documento comprobatório de que o escritório de exame anterior tivesse exarado **uma decisão** de deferimento ou concessão, assim como enviasse a cópia do QR analisado.

No momento do requerimento do trâmite prioritário, no dia 30/08/2022, o escritório europeu não havia ainda exarado sua **decisão** de deferimento, que só foi publicada posteriormente, no dia 15/09/2022, e que só passou a produzir efeitos depois que foi expressamente mencionada no Boletim Europeu de Patentes (22/41), no dia 12/10/2022. Por mais que o INPI tenha emitido exigência formal ao trâmite do PPH e o documento tenha sido apresentado em 21/09/2022, o documento não poderia ter sido aceito por ser intempestivo e por ainda não estar produzindo efeitos.

Se o pedido de patente tinha requisitos a serem cumpridos para o exame colaborativo prioritário, conforme o artigo 3º da Portaria nº 13/2022, e precisava enviar cópias dos documentos comprobatórios dos requisitos no momento do requerimento do trâmite do PPH, um documento exarado pelo EPO após o referido requerimento não poderia ser considerado adequado.

Apenas por este motivo, deveria ser declarada a nulidade da patente BR419 com base no artigo 50, inciso IV, da LPI:

Art. 50. A nulidade da patente será declarada administrativamente quando:

IV - no seu processamento, tiver sido omitida qualquer das formalidades essenciais, indispensáveis à concessão.

**Dessa forma, a requerente respeitosamente solicita que a patente BR419 seja declarada nula com base no artigo 50, inciso IV, da LPI.**

## **VII. DA PATENTEABILIDADE**

O exame de mérito do pedido BR419 seguiu o exame PPH, em que foi usado como base o exame técnico do pedido europeu EP3953330. O primeiro exame técnico do pedido EP3953330, publicado em 13/04/2022, identificou diversas deficiências em

<sup>12</sup> Portaria/INPI/PR Nº 13/2022: "Art. 3º Terão prioridade de tramitação os procedimentos administrativos do processo de patente que atenderem aos seguintes requisitos:

VIII - pertencer a uma família de patentes na qual o Escritório de Exame Anterior:

b) atuando como instituto nacional ou regional de patentes, tenha exarado uma decisão de deferimento ou concessão da patente;"

<sup>13</sup> "Art. 4º O requerimento deverá atender aos seguintes requisitos:

IV - apresentar, em anexo, os seguintes documentos:

c) cópia de documento comprobatório de que o pedido de patente da mesma família atende ao descrito no artigo 3º, inciso VIII, desta Portaria;"

relação à clareza e precisão das reivindicações, foram feitos questionamentos sobre a presença de termos imprecisos e referências inexatas no RD, e sobre a matéria da reivindicação dependente 12 do QR avaliado não estar englobada pela sua reivindicação independente.

Em relação à novidade e atividade inventiva, foram feitos os seguintes comentários:

- Os compostos de D1, D2 e D3, ou D4<sup>14</sup> diferem dos compostos reivindicados essencialmente pela ausência da pirrolidina ou do anel peperidínico nos compostos do estado da técnica.
- As diferenças estruturais não trouxeram qualquer avanço técnico, sendo meras alternativas aos compostos já conhecidos no estado da técnica.
- A busca por formas cristalinas de um composto é um trabalho corriqueiro de um técnico no assunto e não pode ser considerada dotada de atividade inventiva.
- A troca de grupos como o 2-oxo-etanol por grupo ciano em compostos já era conhecida no estado da técnica como uma mudança que mantém ou aumenta a atividade contra coronavírus.
- Nesse contexto, em relação à D4, um técnico no assunto teria alta expectativa de sucesso na troca de  $-COCH_2X$  por um grupo ciano em compostos contra coronavírus. Apesar disso, o exame europeu considerou que não havia sugestão no estado da técnica para acrescentar uma pirrolidina ou um anel peperidínico aos compostos e, apenas por esse motivo, o exame concluiu que haveria atividade inventiva, apesar de não haver avanço técnico.

A resposta da titular ao exame europeu, enviada em 27/04/2022, não incluiu qualquer elemento técnico (inclusive sobre as formas cristalinas) e tornou a reivindicação 12 uma reivindicação independente. O pedido europeu EP3953330 foi concedido em 15/09/2022. O exame do INPI concordou com essa interpretação.

## VII.A Da falta de novidade (reivindicações 1 a 17)

O artigo 11 da LPI define a novidade para invenções:

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

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

§ 2º Para fins de aferição da novidade, o conteúdo completo de pedido depositado no Brasil, e ainda não publicado, será considerado estado da técnica a partir da data de depósito, ou da prioridade reivindicada, desde que venha a ser publicado, mesmo que subseqüentemente.

§ 3º O disposto no parágrafo anterior será aplicado ao pedido internacional de patente depositado segundo tratado ou convenção em vigor no Brasil, desde que haja processamento nacional.

---

<sup>14</sup> Essas referências são aquelas indicadas no processamento da patente EP3953330 e não necessariamente refletem as referências usadas neste PAN.

Para fins de avaliação da novidade, foi considerado o documento **D1**, que foi depositado em PCT (US2021042193) em 19/07/2021, entrou em fase nacional no INPI e recebeu o número BR112022026899-8.

**D1** descreve inibidores de 3CL<sup>pro</sup> de coronavírus, dentre os quais está o composto de Fórmula VI-6a, indicado na Figura 3, em que X é CN e A pode ser C8 alquil substituído.

De acordo com **D1**, o termo "substituído" refere-se à substituição independente de um, dois ou três ou mais dos átomos de hidrogênio, em que os substituintes podem ser selecionados de uma vasta lista de possibilidades (Colunas 69-71, D1).

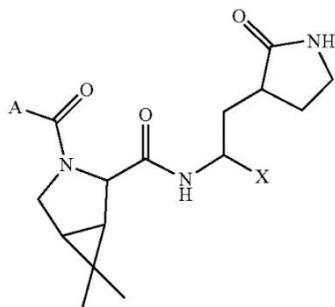


Figura 3. Fórmula VI-6a de **D1**

As Fórmulas Markush 1h-1a, 1h-1b e 1h-1c da presente patente estão compreendidas na Fórmula VI-6a de **D1**, em que A é um C1-C8 alquil opcionalmente substituído, portanto, carecem de novidade. **D1** ainda prevê composições farmacêuticas em diferentes formas contendo os referidos compostos inibidores de 3CL<sup>pro</sup> e o uso do composto para o tratamento de infecções causadas por coronavírus.

**Portanto, a reivindicação 1, suas dependentes, 2 a 10, e as interrelacionadas, 11 a 17, da patente BR112021022419-0 não poderiam ter sido consideradas dotadas de novidade frente a D1, estando em desacordo com os artigos 8º e 11 da LPI.**

Pelo descumprimento dos artigos 8º e 11 da LPI, a nulidade da patente BR419 deveria ser declarada com base no artigo 50, inciso I, da LPI:

Art. 50. A nulidade da patente será declarada administrativamente quando:

I - não tiver sido atendido qualquer dos requisitos legais;

## VII.B Da falta de atividade inventiva (reivindicações 1 a 4 e 11)

Em relação à atividade inventiva, esta requerente respeitosamente discorda da interpretação feita no exame e discorre sobre suas razões.

Para fins da análise da atividade inventiva das fórmulas de Markush da reivindicação 1 e dos compostos das reivindicações 4 e 11, a anterioridade **D2** (ou **D3**) foi considerada o estado da técnica mais próximo, pois descreve o maior número de características do objeto reivindicado. O estado da técnica mais próximo pode ser combinado com **D5** (ou **D6/D7**) ou com **D4** (ou **D9/D10**) para verificação da atividade inventiva. O problema técnico e o uso pretendido são os mesmos em todos os documentos, que compreendem o planejamento de medicamentos (**D5-D7**) principalmente no que se refere à busca por compostos tendo a protease 3CL<sup>pro</sup> como

alvo para o tratamento de infecções por SARS-CoV (**D2** e **D4**).

Faz parte do conhecimento do técnico no assunto que a sequência peptídica clivada por uma protease é rotulada como P3P2P1↓P1'P2'P3' onde a clivagem da ligação amida ocorre entre os aminoácidos P1 e P1' conforme indicado pela seta (May *et al*, 2014, citado na revisão<sup>15</sup>). A protease 3CL<sup>pro</sup> dos coronavírus hidrolisa proteínas predominantemente entre uma glutamina P1 e um pequeno aminoácido P1', como alanina, serina ou glicina. Para a posição P2, a leucina é a mais comum na especificidade de sequência para coronavírus.

Os inibidores peptidomiméticos de proteases mimetizam o substrato com marcadores semelhantes (P3, P2, P1, etc.) e normalmente incluem uma fração que interage com o sítio catalítico. Essa porção é conhecida como grupo projetado (do inglês *ogiva* ou *adduct*)<sup>16</sup>, e desempenha um papel central na formação de adutos.

A busca por inibidores peptidomiméticos já é bastante descrita no estado da técnica e inclusive para coronavírus como o SARS-CoV. Além disso, um técnico no assunto já sabia que as proteases de SARS-CoV e SARS-CoV-2 compartilham 96% de identidade de sequência (e 100% no sítio catalítico)<sup>17</sup>.

Especialmente, os compostos selecionados de **D2** e **D3**, ambos com comprovada ação contra coronavírus, são muito semelhantes aos compostos divulgados na presente patente, cabendo destaque ao grupo  $\gamma$ -lactama com um grupo polar projetado abaixo. Por exemplo, os compostos divulgados no exemplo 2 em **D2** e **D3** diferem dos compostos divulgado no exemplo 4 da patente BR419 apenas pela troca do grupo projetado abaixo do grupo  $\gamma$ -lactama por ciano, conforme indicado na Figura 4.

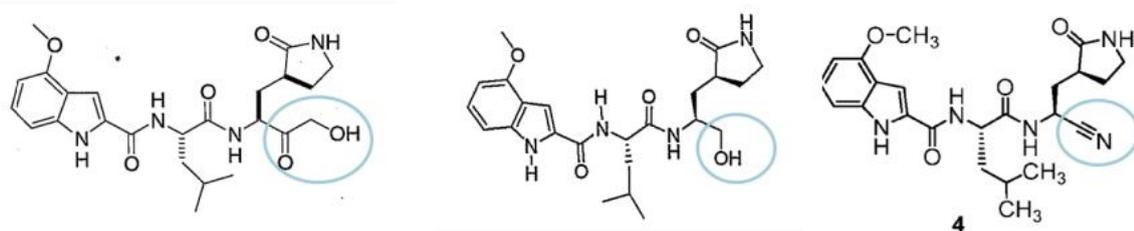


Figura 4: Compostos descritos no exemplo 2 de **D2**, no exemplo 2 de **D3** e no exemplo 4 da patente BR419, respectivamente.

Como já bem descrito durante o exame da patente BR419, vários documentos descrevem inibidores de protease de coronavírus. Especialmente dentro deste grupo de compostos, o exame da patente BR419 concluiu que um técnico no assunto teria alta expectativa de sucesso na troca de  $-\text{COCH}_2\text{X}$  por um grupo ciano em compostos contra coronavírus.

<sup>15</sup> May J; Viswanathan P; Ng KKS; Medvedev A; Korba B. The P4-P2' amino acids surrounding human norovirus polyprotein cleavage sites define the core sequence regulating self-processing order. J. Virol., 88(18): 10738-10747, 2014. apud Bai B; Belovodskiy A; Hena M et al. Peptidomimetic  $\alpha$ -acyloxymethylketone warheads with Six-Membered Lactam P1 Glutamine Mimic: SARS-CoV-2 3CL protease inhibition, coronavirus antiviral activity, and in vitro biological stability. J Med Chem, 65(4): 2905-2925, 2022. Epub 2021 Jul 9.

<sup>16</sup> Pillaiyar T; Manickam M; Namasivayam V; Hayashi Y; Jung SH. An overview of severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: peptidomimetics and small molecule Chemotherapy. J. Med. Chem., 59(14): 6595-6628, 2016.

<sup>17</sup> Zhang L; Lin D; Sun X; Curth U; Drosten C; Sauerhering L; Becker S; Rox K; Hilgenfeld R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. Science, 368(6489): 409-412, 2020.

A respeito da presença do anel piperidínico ou da pirrolidona entre os átomos de carbono e nitrogênio centrais, cuja inclusão nos compostos foi considerada dotada de atividade inventiva, já existiam conhecimentos no estado da técnica que não foram considerados no exame da BR419.

O documento **D5** divulga inibidores da protease de HCV com a fórmula de Markush representada na Figura 5.

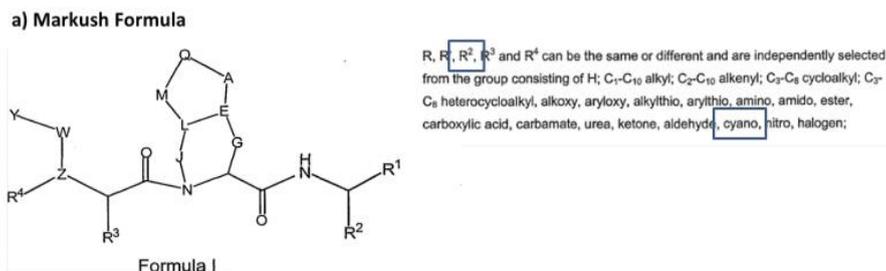


Figura 5: Fórmula Markush de inibidores da protease de HCV em **D5**

A unidade N-C-G-E-L-J-N representa **um anel de 5 membros ou anel de 6 membros, ambos com heteroátomos**. Tal anel é exatamente o anel presente nos compostos da fórmula de Markush da reivindicação 1, assim como os compostos específicos das reivindicações 4 ou 11. Inclusive, a maioria dos compostos de **D5** apresenta a **mesma fração oxo-pirrolidina** dos compostos de fórmulas Markush **Ih-1a, b e c** (fração dimetil ciclopropil prolina, conforme mostrado na Figura 6) da patente BR419.



Figura 6: Compostos preferíveis de **D5** com destaque para a fração oxo-pirrolidina, ou dimetilciclopropilprolina

Além disso, muitos substituintes são reivindicados como possível grupo R<sub>2</sub> na Fórmula I de **D5**, incluindo um grupo ciano (reivindicação 1 de **D5**).

Um dos compostos específicos divulgados em **D5**, o composto representado à esquerda na Figura 6, também foi descrito em **D6**. O documento **D6** ensina uma abordagem de design de drogas com base na estrutura e que levou à descoberta do boceprevir. É ensinado que a descoberta mais importante ocorreu na posição P<sub>2</sub>: descobriu-se que a dimetilciclopropilprolina é um substituto superior à leucina (página 54 de **D6**). A otimização adicional dos inibidores levou à identificação das melhores porções para cada sítio de inibição de protease: cetoamida primária em P', ciclobutilalanina em P<sub>1</sub>, dimetilciclopropilprolina em P<sub>2</sub>, terc-leucina em P<sub>3</sub> e terc-butil uréia como agente de capeamento.

É importante ressaltar que o boceprevir demonstrou inibir efetivamente a 3CL<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2, conhecimento este trazido em **D7** (Figura 2, página 682 e tabela 2, página 683, **D7**). Segundo os autores, os resultados “fornecem pontos de partida promissores para o desenvolvimento da terapêutica SARS-CoV-2”.

**Dessa forma, o uso de uma pirrolidina ou um anel piperidínico como grupo de capeamento em inibidores peptidomiméticos de protease, inclusive a**

### **3CL<sup>pro</sup> dos coronavírus já era de conhecimento do técnico no assunto.**

Levando-se em conta estes conhecimentos, avalia-se a atividade inventiva com base nas etapas previstas na Resolução nº 169, de 15 de julho de 2016, que institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente – Bloco II – Patenteabilidade:

- 5.9 Três etapas são empregadas para determinar se uma invenção reivindicada é óbvia quando em comparação com o estado da técnica:
- (i) determinar o estado da técnica mais próximo;
  - (ii) determinar as características distintivas da invenção e/ou o problema técnico de fato solucionado pela invenção; e
  - (iii) determinar se, diante do problema técnico considerado, e partindo-se do estado da técnica mais próximo, a invenção é ou não óbvia para um técnico no assunto.

Dessa forma, partindo-se do estado da técnica mais próximo, **D2** (ou **D3**), são revelados inibidores peptidomiméticos de 3CL<sup>pro</sup> de coronavírus contendo um anel  $\gamma$ -lactama que mimetiza a glutamina com diferentes grupos projetados logo abaixo, conforme indicado na Figura 4, e diferentes grupos de capeamento. Importante destacar que um técnico no assunto sabe que a interação de medicamentos com enzimas depende fortemente da estrutura tridimensional do composto e de propriedades químicas específicas em pontos chave da molécula para interação com o sítio ativo. Nesse contexto, **D2** ou **D3** já descrevem esses pontos chave nos inibidores peptidomiméticos de 3CL<sup>pro</sup> como um mimético de glutamina, um grupo projetado e um grupo de capeamento.

O problema técnico solucionado refere-se a novas alternativas a estes inibidores, sendo as características distintivas os novos grupos projetados e novos grupos de capeamento.

**D5** e **D6** divulgam inibidores de proteases virais contendo os mesmos pontos chave, incluindo o boceprevir dentre os compostos. Os compostos contêm uma cetoamida primária em P', ciclobutilalanina em P1, oxo-pirrolidina ou dimetilciclopropilprolina em P2, terc-leucina em P3 e terc-butil ureia como agente de capeamento. Em complemento, **D7** já antecipa que o boceprevir inibiu 3CL<sup>pro</sup> de coronavírus. Além disso, muitos substituintes são reivindicados como possível grupo projetado, incluindo um grupo ciano.

**D4** também ensina a obtenção de inibidores peptidomiméticos de 3CL<sup>pro</sup> de coronavírus com um grupo ciano como grupo projetado; **D9** e **D10** também ensinam que o grupo ciano projetado abaixo do grupo  $\gamma$ -lactama também gera compostos inibidores de protease viral.

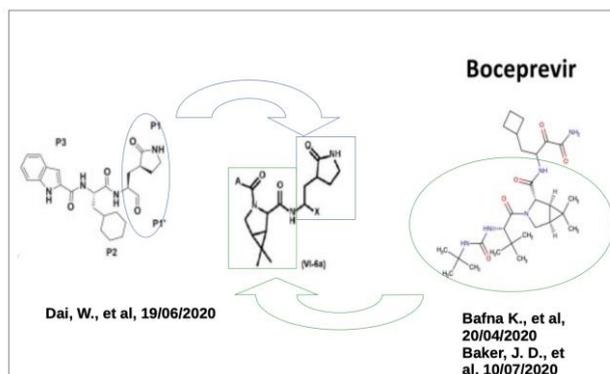
Dessa forma, a partir da combinação entre **D2** (ou **D3**) e **D5** (ou **D6** ou **D7**), um técnico no assunto teria alta expectativa de sucesso na modificação das estruturas de **D2** (ou **D3**) pra incluir o grupo ciano como grupo projetado, e a pirrolidina ou um anel peperidínico como grupo de capeamento, conforme os ensinamentos de **D5** (ou **D6** ou **D7**), expectativa esta reforçada por **D4** (ou **D9** ou **D10**).

**À luz das divulgações de D2 (ou D3) e D5 (ou D6/D7), um técnico versado no assunto teria chegado aos compostos das reivindicações 1 a 4 e 11 da patente BR112021022419-0 apenas por meio de raciocínio lógico e linear sendo a invenção óbvia frente ao estado da técnica.**

Para que não restem dúvidas sobre a falta de atividade inventiva da matéria reivindicada, a requerente da nulidade indica abaixo trecho extraído da ciência de

parecer expedida pelo INPI no processo administrativo de D1, que se refere aos mesmo compostos conforme já discutido na seção anterior. Segundo avaliação do INPI:

Os documentos D2, D3 e D4 podem ser considerados o estado da técnica mais próximo da matéria pleiteada no presente pedido, uma vez que tratam especificamente de inibidores de protease SARS-CoV-2, com estrutura química bastante similar aos compostos do presente pedido. O problema técnico que o presente pedido pretende resolver é a provisão de inibidores de protease 3C de SARS-CoV-2 alternativos. Verifica-se que os compostos do presente pedido apresentam **características estruturais já sugeridas pelo estado da técnica**, ou seja, nada mais são que a junção de características técnicas dos compostos de D2 e D3 (ou D4). Particularmente, D2 sugere a presença da **porção gama-lactama e do acceptor de Michael** nas posições P1 e P1' e D3 (ou D4) sugere a presença do **anel azabicloexano** na posição P2 (vide Esquema 1). Desta forma, entende-se que os compostos pleiteados nas reivindicações nº 2-6, 8 e 9 do presente pedido são óbvios frente a combinação dos ensinamentos de D2 e D3 ou D2 e D4, contrariando o disposto no artigo 13 da LPI. O mesmo se aplica as composições e uso de tais compostos pleiteados nas reivindicações nº 7, 10 e 11.



Esquema 1.

(Parecer técnico do pedido BR112022026899-8, RPI 2740 de 11/07/2023, grifos nossos)

Por consideração ao debate, a requerente da nulidade indica abaixo exhaustivamente a avaliação da relação estrutura-atividade dos compostos reivindicados na patente BR419. Ressalta-se que tal avaliação é corriqueira para um técnico no assunto que está em busca de novas entidades moleculares com finalidade farmacêutica.

Em termos de comparação de moléculas, é possível observar os quatro pontos farmacofóricos nas moléculas de boceprevir (**D5**) e nirmatrelvir (reivindicação 5 da presente patente). Existem três diferenças entre boceprevir e nirmatrelvir, as quais são destacadas na Figura 7.

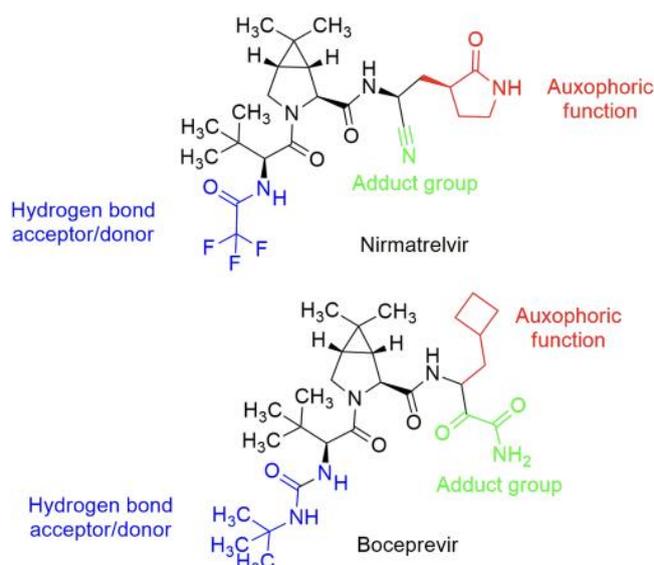


Figura 7: Relação estrutura-atividade entre o boceprevir e o nirmatrelvir com destaque para os grupos farmacofóricos

Conforme discutido anteriormente, ambos compostos apresentam grupos com características ideais para formar adutos<sup>16</sup>: o grupo ciano de nirmatrelvir e o grupo  $\alpha$ -cetoamida de boceprevir. Nesse sentido, para ilustrar ainda mais que uma pessoa versada na técnica teria chegado à estrutura de nirmatrelvir com base no que já foi divulgado no estado da arte, foi feita uma avaliação com base na estrutura 3D da protease alvo, que é inevitavelmente o ponto de partida. Ressalta-se novamente que este processo é rotineiro em qualquer abordagem química medicinal.

A partir do alinhamento sequencial baseado nas estruturas terciárias tridimensionais disponíveis no Banco de Dados de Proteínas para a 3CL<sup>pro</sup> de coronavírus e NS3/4A de HCV, co-cristalizado com nirmatrelvir (código PDB: 7RFS) e boceprevir (Código PDB: 2OC8), respectivamente, foi possível observar a sobreposição dos resíduos catalíticos His41/His57 e Cys145/Ser139. Neste aspecto, é possível observar a sobreposição do sítio de reconhecimento molecular da protease (Figura 8).

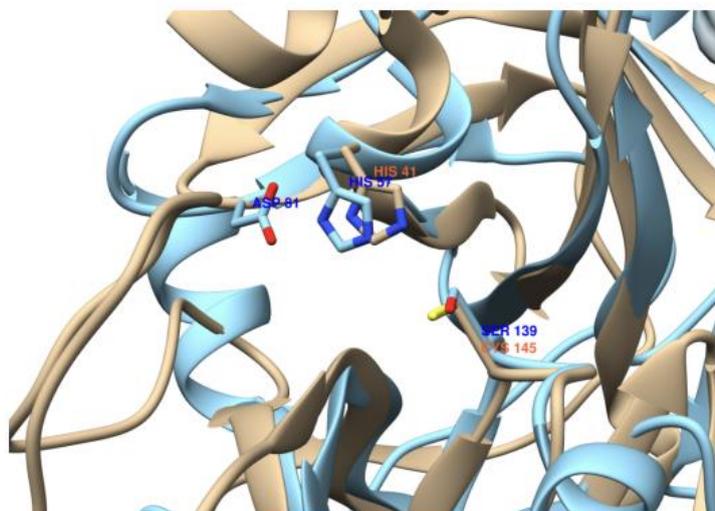


Figura 8: Sobreposição dos sítios ativos da serina protease NS3/4A do vírus da hepatite C (átomos de carbono em azul) e da cisteína protease 3CL<sup>pro</sup> de coronavírus (átomos de carbono em marrom). Imagem gerada com UCSF Chimera.

A serina protease NS3/4A do vírus da hepatite C possui uma tríade catalítica composta por resíduos histidina (His57), ácido aspártico (Asp81) e serina (Ser139). Já a protease 3CL<sup>pro</sup> do coronavírus possui uma díade catalítica composta por resíduos de histidina (His41) e cisteína (Cys145). Como pode ser visto na Figura 9, os carbonos dos aminoácidos de os sítios catalíticos são quase sobreponíveis.

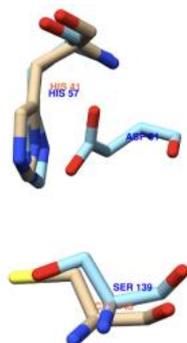


Figura 9: Comparação entre resíduos de aminoácidos na catálise de ambas as proteases: NS3/4A do vírus da hepatite C (átomos de carbono em azul) e da cisteino protease 3CL<sup>pro</sup> de coronavírus (átomos de carbono em marrom). Imagem gerada com UCSF Chimera.

Como já foi mencionado, o boceprevir demonstrou inibir eficazmente a 3CL<sup>pro</sup> do SARS-CoV-2, conforme ensinado em **D7** (Figura 2, página 682 e tabela 2, página 683, **D7**). Segundo **D7**, os resultados “fornecem pontos de partida promissores para o desenvolvimento da terapêutica SARS-CoV-2” (resumo).

Além disso, uma análise da relação estrutura-atividade de ambos os compostos pode ser realizada observando o modo de interação/ligação com cada protease indicada acima. A análise das estruturas cristalográficas confirma que o grupo  $\alpha$ -cetoamida de boceprevir é o eletrófilo capaz de formar um aduto covalente com o vírus da hepatite C alvo ( $\alpha$ -cetoamida/hidroxila de SER-139). E o grupo ciano do nirmatrelvir é o eletrófilo capaz de formar um aduto covalente com o alvo de SARS-CoV-2 (ciano/CYS-145).

Além disso, é possível observar uma sobreposição significativa entre os grupos de ambos compostos, medida por RMSD (*Root Mean Square Deviation*), que é a medida da distância média entre os átomos. O ciclobutil do boceprevir se sobrepõe ao grupo  $\gamma$ -lactama do nirmatrelvir (RMSD = 1,0 Å) para os carbonos alfa, beta e gama do resíduo mimético do aminoácido boceprevir. Os resíduos modificados de prolina (dimetil ciclopropilprolina), presentes em ambas as drogas, também se sobrepõem (RMSD = 1,86 Å), bem como os grupos t-butila presentes nas cadeias laterais do resíduo subsequente (RMSD = 1,78 Å). A parte terminal de ambas as moléculas também se projetam em uma direção semelhante (RMSD = 3,9 Å). Essas informações podem ser também visualizadas na Figura 10.

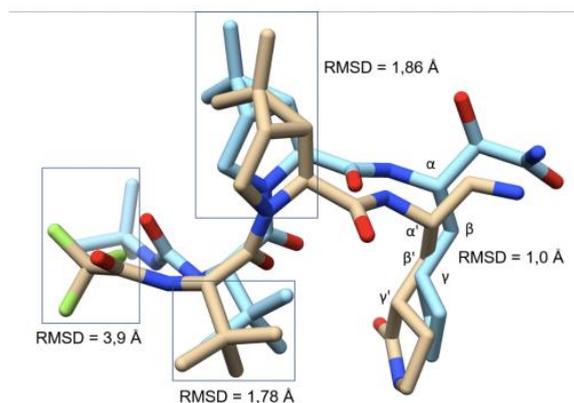


Figura 10: NS3/4A do vírus da hepatite C (átomos de carbono em azul) e da cisteína protease 3CL<sup>pro</sup> de coronavírus (átomos de carbono em marrom). RMSD significa uma medida da distância média entre os átomos. Imagem gerada com UCSF Chimera.

É importante destacar que a estrutura da protease 3CL<sup>pro</sup> do coronavírus quando complexada com o inibidor covalente tem resolução de 1,91 Å, enquanto a estrutura do domínio da protease viral da hepatite C NS3 complexada com o peptídeo NS4A e seu inibidor tem uma resolução de 2,66 Å. Dessa forma, conclui-se que os valores de RMSD das estruturas foram semelhantes à resolução dos cristais<sup>18</sup>.

Quando se avalia os resíduos responsáveis pelo reconhecimento molecular do nirmatrelvir (Figura 9), pode-se concluir que os resíduos de aminoácidos interagem por meio de pontes de hidrogênio com os compostos das proteases. Observa-se ainda que há sobreposição da interação do nirmatrelvir com a protease em comparação com aquela do boceprevir.

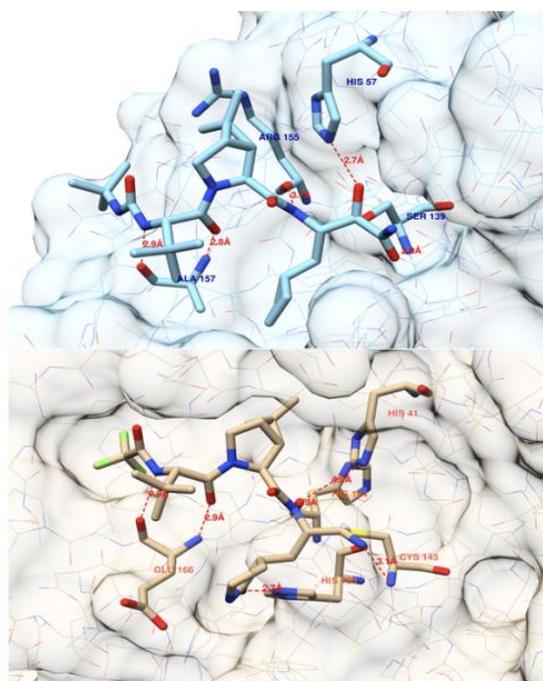


Figura 11: Representação tridimensional da interação de nirmatrelvir (átomos de carbono em marrom) e boceprevir (átomos de carbono em azul) com as proteases. Imagem gerada com UCSF Chimera

<sup>18</sup> Carugo O. How root-mean-square distance (r.m.s.d.) values depend on the resolution of protein structures that are compared. *J. Appl. Cryst.*, 36: 125-128, 2003. <https://doi.org/10.1107/S0021889802020502>

De acordo com as sobreposições das estruturas cristalinas (Figura 7 em 2D e Figura 12 em 3D), podemos concluir que o grupo 1-(terc-butil)ureia de boceprevir interage com o receptor de forma semelhante ao grupo trifluoroacetamida de nirmaltrevir. Observa-se semelhança nos grupos doadores e receptores de ligação hidrogênio, em que o grupo metilciclobutano e o grupo 3-metilpirrolidin-2-ona têm funções auxofóricas para a atividade<sup>19</sup>.

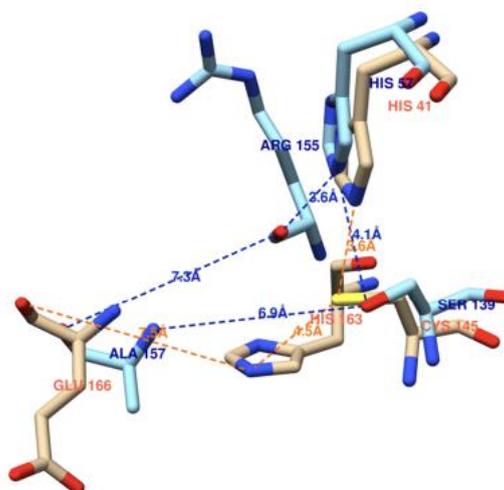


Figura 12: Representação tridimensional dos grupos farmacofóricos de nirmaltrevir (átomos de carbono em marrom) e boceprevir (átomos de carbono em azul) com as proteases. Imagem gerada com UCSF Chimera

Com este conjunto de dados, a requerente espera ter demonstrado à exaustão que os grupos semelhantes de boceprevir e nirmaltrevir se encaixam em regiões semelhantes dos sítios ativos de seus alvos, considerando os pontos farmacofóricos indicados. Apesar das diferenças entre os grupos, a presente análise mostrou que eles compartilham funções semelhantes no sítio catalítico da enzima. Portanto, para uma pessoa versada na técnica teria sido óbvio o uso do nirmaltrevir ou dos demais compostos indicados nas Fórmulas de Markush da reivindicação 1 da BR419 para o tratamento de infecções virais causadas por coronavírus.

**Estes fatos evidenciam que os compostos das reivindicações 1 a 4 e 11 da patente BR112021022419-0 não atendem ao requisito de atividade inventiva, estando em desacordo com os artigos 8º e 13 da LPI.**

Pelo descumprimento dos artigos 8º e 13 da LPI, a nulidade da patente BR419 deveria ser declarada com base no artigo 50, inciso I, da LPI:

Art. 50. A nulidade da patente será declarada administrativamente quando:  
I - não tiver sido atendido qualquer dos requisitos legais;

### VII.C Da falta de atividade inventiva (reivindicações 5 a 10)

As reivindicações 5 a 10 referem-se a formas cristalinas do composto selecionado nirmaltrevir. Ressalta-se que nenhuma das características adicionais dessas reivindicações é digna de inventividade.

A busca por formas cristalinas de um composto é um trabalho corriqueiro de

<sup>19</sup> Wermuth CG. (Ed.). The practice of medicinal chemistry. Academic Press, 2011.

um técnico no assunto e não pode ser considerada dotada de atividade inventiva. Esta afirmação é embasada no item 4.4 da Resolução nº 208 de 2017 do INPI que institui que a busca por polimorfos é uma prática comum na busca por melhor desempenho físico químico de forma que, a mera caracterização de um composto dissociada de uma propriedade inventiva do sólido ou de um avanço técnico, não apresenta atividade inventiva.

A capacidade de formar estruturas cristalinas específicas, ou polimorfos, é uma característica inerente de um composto na forma sólida. Tal característica não é inventada. A obtenção de um polimorfo é uma atividade rotineira na produção farmacêutica, realizada por meio de métodos amplamente conhecidos do técnico no assunto. Conforme disposição das Diretrizes de exame de Pedidos de Patente da Área de Química (Resolução nº 208 de 27 de dezembro de 2017):

4. Polimorfismo refere-se à habilidade de um composto químico existir em um ou mais fases cristalinas que possuem diferentes arranjos e/ou conformação das moléculas em uma rede cristalina ordenada.

4.4 É importante ressaltar que a busca por sólidos cristalinos de um composto é uma prática comum da indústria para se aprimorar as características físico-químicas de compostos em geral. Assim, a mera descrição e caracterização de um sólido cristalino alternativo de um composto conhecido, quando desassociada de uma propriedade não óbvia do sólido ou de um avanço técnico frente ao estado da técnica, não apresenta atividade inventiva.

Até mesmo no próprio RD da patente BR419 é reafirmado esse entendimento:

[180] No caso de compostos inibidores de SARS-CoV-2, profármacos, sais ou solvatos que são sólidos, **é entendido por aqueles versados na técnica que o composto, profármacos, sais e solvatos usados no método da invenção podem existir em diferentes formas polimórficas ou cristalinas**, todas as quais se destinam a estar dentro do escopo da presente invenção e fórmulas especificadas. Além disso, o composto, sais, profármacos e solvatos usados no método da invenção podem existir como tautômeros, todos os quais se destinam a estar dentro do amplo escopo da presente invenção. (grifo nosso)

O RD da patente BR419 revela a síntese do nirmatrelvir no exemplo 13 (páginas 144-193). O mesmo exemplo descreve a obtenção do solvato de éter metílico terc-butílico, fornecendo diferentes formas sólidas: forma sólida 1 (páginas 165-177) e forma sólida 4 (páginas 177-189).

Os dados do RD referem-se à mera caracterização dos solvatos e polimorfos obtidos, sem indicar propriedades inesperadas de tais compostos. **Portanto, não há qualquer propriedade não óbvia do sólido ou de avanço técnico que possa ser avaliado para fins de atividade inventiva.**

Ademais, o éter metílico terc-butílico é comumente usado na indústria farmacêutica para formar solvatos, cristalinos ou amorfos, exemplo disso está na anterioridade **D11** (Tabela 6, página 13), que se trata de um artigo de revisão publicado em 2010.

**Portanto, as formas cristalinas das reivindicações 5 a 10 da patente BR112021022419-0 não poderiam ter sido consideradas dotadas de atividade inventiva, estando em desacordo com os artigos 8º e 13 da LPI.**

Pelo descumprimento dos artigos 8º e 13 da LPI, a nulidade da patente BR419 deveria ser declarada com base no artigo 50, inciso I, da LPI:

Art. 50. A nulidade da patente será declarada administrativamente quando:

I - não tiver sido atendido qualquer dos requisitos legais;

#### **VII.D Da falta de atividade inventiva (reivindicações 12 a 13)**

De forma semelhante, nenhuma das características adicionais das reivindicações 12 a 13 poderia ser digna de inventividade. A avaliação da patenteabilidade de uma composição que contenha apenas um composto e um veículo, inevitavelmente recai sob o composto em si. Dessa forma, toda a argumentação indicada anteriormente se aplica também às reivindicações 12 e 13.

**Portanto, as composições das reivindicações 12 e 13 da patente BR112021022419-0 não poderiam ter sido consideradas dotadas de atividade inventiva, estando em desacordo com os artigos 8º e 13 da LPI.**

Pelo descumprimento dos artigos 8º e 13 da LPI, a nulidade da patente BR419 deveria ser declarada com base no artigo 50, inciso I, da LPI:

Art. 50. A nulidade da patente será declarada administrativamente quando:

I - não tiver sido atendido qualquer dos requisitos legais;

#### **VII.E Da falta de suficiência descritiva (reivindicações 14 a 17)**

No exame da patente realizado pelo INPI, foram feitos apontamentos em relação ao artigo 25 da LPI, especialmente sobre a presença de termos imprecisos nas reivindicações, como “hidrato”, “solvato”, “cerca de”, e sobre a construção das reivindicações escritas como “composto para uso em um método de tratamento”.

Ressalta-se que as expressões imprecisas “composto para uso em um método de tratamento” e “composto caracterizado por ser para uso no tratamento” ainda estão presentes no QR da patente concedida BR419. **Portanto, os apontamentos referentes ao artigo 25 realizados durante o exame não foram superados.**

Pelo descumprimento do artigo 25 da LPI, a nulidade da patente BR419 deveria ser declarada com base no artigo 50, inciso II, da LPI:

Art. 50. A nulidade da patente será declarada administrativamente quando:

II - o relatório e as reivindicações não atenderem ao disposto nos arts. 24 e 25, respectivamente;

#### **VII.F Da matéria não considerada invenção (reivindicações 14 a 17)**

O artigo 10 da LPI estabelece que:

Art. 10. Não se considera invenção nem modelo de utilidade:

VIII - técnicas e métodos operatórios ou cirúrgicos, bem como métodos terapêuticos ou de diagnóstico, para aplicação no corpo humano ou animal;



Em complemento, a Resolução nº 169 de 2016, que Institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente – Bloco II – Patenteabilidade, detalha que:

1.29 **Os seguintes formatos de reivindicações são considerados como métodos terapêuticos:** o tratamento de condição médica Y caracterizado pela administração da substância X; o uso da substância X **caracterizado por ser para tratar uma condição médica** Y. "Substância X para utilização em método terapêutico" ou "**Substância X para uso no tratamento** da condição médica Y" também são considerados métodos terapêuticos. (grifos nossos)

Dessa forma, fica evidente que as reivindicações 14 a 17, além de acrescentarem apenas um uso óbvio para os compostos já discutidos, não poderiam ter sido aceitas por estarem reivindicando métodos terapêuticos em claro descumprimento do artigo 10 da LPI.

Apesar do exame da patente BR419 ter ocorrido por meio do trâmite do PPH, a tramitação do pedido ainda precisa ocorrer conforme a legislação brasileira e o Brasil, por meio do INPI, mantém sua independência para avaliar invenções depositadas no Brasil, conforme estabelecido no artigo 4º bis<sup>20</sup> da Convenção da União de Paris.

**Portanto, os métodos de tratamento das reivindicações 14 a 17 na patente BR112021022419-0 não poderiam ter sido considerados invenções, estando em desacordo com o artigo 10 da LPI.**

Pelo descumprimento do artigo 10 da LPI, a nulidade da patente BR419 deveria ser declarada com base no artigo 50, incisos I e IV, da LPI:

Art. 50. A nulidade da patente será declarada administrativamente quando:

I - não tiver sido atendido qualquer dos requisitos legais;

(...)

IV - no seu processamento, tiver sido omitida qualquer das formalidades essenciais, indispensáveis à concessão.

## VIII. DA PATENTE

Diante do exposto, a requerente acredita haver demonstrado que a patente **BR112021022419-0** falha em atender os critérios de clareza, precisão e atividade inventiva, além de apresentar matéria não considerada invenção, descumprindo os artigos 8, 10, 11, 13 e 25 da LPI.

Também foram identificadas inconsistências no processo administrativo da avaliação da patente BR419, especialmente no que se refere ao trâmite do PPH.

Portanto, frente ao não cumprimento do disposto nos artigos 8º, 10, 11, 13 e 25 da LPI, a requerente aguarda que a patente **BR112021022419-0** seja declarada nula nos termos do artigo 50 da LPI, incisos I, II e IV. É uma medida de direito e de mais legítima justiça!

Rio de Janeiro, 25 de outubro de 2023

---

<sup>20</sup> As patentes requeridas nos diversos contratantes da União pelos respectivos cidadãos serão independentes das patentes obtidas para a mesma invenção nos outros países, quer não tenham estes aderido à União.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



*Camila Monteiro Cruz*

**Camila Monteiro Cruz**

Farmacêutica, MSc em Ciências Farmacêuticas  
Especialista em Propriedade Intelectual

*Caroline Thays Scopel*

**Carolinne Thays Scopel**

Farmacêutica, Doutora em Saúde Pública  
CRF/RJ 20.318

*Alan Rossi*

**Alan Rossi Silva**

OAB/RJ 231.800

---

## **LISTA DE DOCUMENTOS ANEXOS:**

**ANEXO 1:** BR112022026899-8. Composto representado pela fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, composição farmacêutica, método de tratamento ou prevenção de uma infecção por vírus, método de inibição da protease 3c viral ou protease 3CL viral em um mamífero e método de tratamento de um distúrbio respiratório. Data de depósito: 19/07/2021. Requerente: Enanta Pharmaceuticals (D1)

**ANEXO 2:** WO2005113580. Compostos e composições anticoronavirais, seus usos farmacêuticos e materiais para sua síntese. Data de depósito internacional: 09/05/2005. Requerente: Pfizer. (D2)

**ANEXO 3:** WO2006061714. Compostos e composições anticoronavirais, seus usos farmacêuticos e materiais para sua síntese. Data de depósito internacional: 12/06/2005. Requerente: Pfizer. (D3)

**ANEXO 4:** Chuck C, Chen C, Ke Z et al. Design, synthesis and crystallographic analysis of nitrile-based broad-spectrum peptidomimetic inhibitors for coronavirus 3C-like proteases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 59:1-6, 2013. ISSN 0223-5234, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.053> (D4)

**ANEXO 5:** WO2003062265. Novos peptídeos como inibidores da NS3-serina protease da hepatite vírus C. Data de depósito internacional: 16/01/2003. Requerente: Schering Corporation e Corporação Dendreon. (D5)

**ANEXO 6:** Njoroge FG et al. Challenges in modern drug discovery: a case study of boceprevir, an HCV protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. *Accounts of Chemical Research*, 41(1), 50-59, 2008. doi:10.1021/ar700109k (D6)

**ANEXO 7:** Ma C, Sacco MD, Hurst B et al. Boceprevir, GC-376, and calpain inhibitors II, XII inhibit SARS-CoV-2 viral replication by targeting the viral main protease. *Cell Res* 30: 678-692, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0356-z>. Data de publicação: junho de 2020. (D7)

**ANEXO 8:** Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y et al. Structure of M<sup>pro</sup> from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582(7811), 289-293, 2020. (D8)

**ANEXO 9:** Zhai Y et al. Cyanohydrin as an anchoring group for potent and selective inhibitors of enterovirus 71 3C protease. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(23), 9414-9420, 2015. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01013. (D9)

**ANEXO 10:** Wang Y et al. Inhibition of enterovirus 71 replication by an  $\alpha$ -hydroxy-nitrile derivative NK-1.9k. *Antiviral Research*, 141:91-100, 2017. ISSN 0166-3542, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.01.002>. (D10)

**ANEXO 11:** Grodowska K; Parczewski A. Organic solvents in the pharmaceutical industry. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 67(1): 3-12, 2010. (D11)

**ANEXO 12:** Estatuto Social da ABIA

**ANEXO 13:** Ata de eleição de Diretoria da ABIA

**ANEXO 14:** Procuração da ABIA

**ANEXO 15:** Estatuto Social da Fenafar

**ANEXO 16:** Ata de eleição de Diretoria da Fenafar

**ANEXO 17:** Procuração da Fenafar