



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO

N.º do Pedido: PI0809654-6 **N.º de Depósito PCT:** US2008/058183
Data de Depósito: 26/03/2008
Prioridade Unionista: US 60/909,315 (30/03/2007); US 60/982,309 (24/10/2007); US 12/053,015 (21/03/2008)
Depositante: GILEAD PHARMASSET LLC (US)
Inventor: Michael J. Sofia, Jinfa Du, Peiyuan Wang, Dhanapalan Nagarathnam
Título: “Composto, seu estereoisômero, sal, hidrato, solvato, ou forma cristalina do mesmo e processo para preparar o mesmo e uso do mesmo, composição para tratamento e/ou profilaxia de quaisquer agentes virais, uso de composto, método de tratar indivíduo ”

PARECER

DESCRIÇÃO DA MATÉRIA

O pedido de invenção n.º PI0809654-5 refere-se aos nucleosídeos fosforamidatos e seu uso como agentes para o tratamento de doenças virais. Mais particularmente, o pedido se refere a novos pró-fármacos de fosforamidatos de derivados de nucleosídeos para o tratamento de infecções virais em mamíferos, que é um composto, seus estereoisômeros, sais (sais com adição de ácido ou base), hidrato, solvato ou forma cristalina do mesmo.

HISTÓRICO

O PI0809654-6 foi encaminhado à ANVISA, tendo em vista a Portaria Interministerial n.º 1.065, de 24/05/2012, que altera o fluxo de análise para pedidos de patentes de produtos e processos farmacêuticos (despacho 7.4, RPI n.º 2389, de 18/10/2016).

Inicialmente, a ANVISA não anuiu o pedido (parecer técnico n.º 199/17/COOPI/GGMED/ANVISA, de 31/03/2017), uma vez que considerou que o pedido não atendia ao disposto nos artigos 8.º e 11 (§2º) da Lei de Propriedade Industrial n.º 9.279 de 14/05/1996 (LPI).

Embora a Agência tenha denegado a anuência do pedido, o pedido foi anuído por conta de decisão judicial que deferiu pedido liminar nos autos do Mandato de Segurança n.º n.º 1003390-82.2017.4.01.3400 e reencaminhado ao INPI. Desta forma, na RPI n.º 2425, de 27/06/2017, foi notificado o despacho 7.5 (notificação de anuência relacionada com o artigo 229-C da LPI) e foi dado prosseguimento ao exame.

Ressalta-se que tendo em vista a Portaria Conjunta n.º 1, de 12 de abril de 2017, e a Instrução Normativa/INPI/DIRPA/CGREC n.º 1, de 31 de maio de 2017, que regulamentam os procedimentos para aplicação do artigo 229-C da LPI, os pareceres da ANVISA pautados em requisitos de patenteabilidade serão considerados como subsídios ao exame técnico do INPI, nos termos do artigo 31 da LPI.

O primeiro exame técnico de 24/10/2017 foi notificado na RPI n.º 2443 de 31/10/2017, onde alegou-se que o composto pleiteado na reivindicação 1 não atendia ao artigo 25 da LPI, uma vez que a estereoquímica no átomo de fósforo quiral não estava definida na nomenclatura fornecida. Já com relação ao composto pleiteado na reivindicação 6, considerou-se que a obtenção deste não estava suficientemente descrita no RD, contrariando, desta forma, o artigo 24 da LPI, de modo que o isômero não poderia ser reivindicado. Ademais, foram verificadas outras incorreções no QR, como a utilização do termo “quantidade eficaz” e a caracterização de produto por processo. Com relação aos quesitos de patenteabilidade, verificou-se que embora os compostos pleiteados nas reivindicações 1 a 3 e 6 não estejam especificamente revelados no estado da técnica encontrado, não foi possível reconhecer atividade inventiva desses, assim como das composições farmacêuticas que compreendem tais compostos, diante do descrito nos documentos **D3** a **D7**. Já com relação aos processos pleiteados nas reivindicações 4, 5 e 9, considerou-se que estes não seriam inventivos frente ao descrito no documento **D1**.

Através da petição eletrônica n.º 870180007812 de 29/01/2018, a Requerente manifestou-se apresentando argumentos com relação à presença de novidade da matéria pleiteada frente ao estado da técnica encontrado, um novo quadro reivindicatório (QR), contendo 7 reivindicações e novas vias da página 1 do relatório descritivo (RD) e resumo.

Através da petição eletrônica n.º 870180003583 de 15/01/2018, a Requerente apresentou cópia da procuração e esclarecimentos quanto ao novo procurador que subscreve o presente pedido, a saber, Licks Advogados.

Através da petição eletrônica n.º 870180017875 de 05/03/2018, a Requerente apresentou novas páginas do RD e do resumo, onde foi alterado o título do pedido e foram feitas especificações com base nas disposições do artigo 40 da Instrução Normativa n.º 031/2013 e do artigo 16 da Instrução Normativa n.º 30/2013. Entretanto, verificou-se que nas novas vias do RD apresentado estão faltando esquemas de reação dos exemplos 1 e 2, da página 706 do RD.

APRESENTAÇÃO DE SUBSÍDIOS

Através da petição eletrônica n.º 870180027207 de 04/04/2018, de acordo com o artigo 31 da LPI, a empresa Blanver Farmacêutica e Farmoquímica SA apresentou subsídios ao exame técnico.

Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas			
Elemento	Páginas	n.º da Petição	Data
Relatório Descritivo	1 a 742	870180017875	05/03/2018
Quadro Reivindicatório	1 e 2	870180007812	29/01/2018
Desenhos	-	-	-
Resumo	1	870180017875	05/03/2018

Quadro 2 – Considerações referentes aos Artigos 10, 18, 22 e 32 da LPI		
Artigos da LPI	Sim	Não
A matéria enquadra-se no art. 10 da LPI (não se considera invenção)		x
A matéria enquadra-se no art. 18 da LPI (não é patenteável)		x
O pedido apresenta Unidade de Invenção (art. 22 da LPI)	x	
O pedido está de acordo com disposto no art. 32 da LPI	x	

Comentários/Justificativas

Em sua manifestação, a Requerente apresentou um novo QR, onde foram eliminadas as reivindicações de processo (reivindicações 4 e 9) e as reivindicações 5 e 10, as quais pleiteavam produto caracterizado pelo processo. Ainda, a Requerente excluiu a expressão “quantidade eficaz” das reivindicações 3 e 7. Na nova reivindicação 1, a Requerente substituiu o nome químico pela fórmula química esclarecendo, desta forma, que o centro quiral está no átomo de fósforo do composto. Uma vez que as emendas realizadas restringem o escopo de proteção da matéria pleiteada, considera-se que o novo quadro reivindicatório apresentado atende ao disposto no artigo 32 da LPI.

Quadro 3 – Considerações referentes aos Artigos 24 e 25 da LPI		
Artigos da LPI	Sim	Não
O relatório descritivo está de acordo com disposto no art. 24 da LPI		x
O quadro reivindicatório está de acordo com disposto no art. 25 da LPI	x	

Comentários/Justificativas

No novo QR, a Requerente definiu o centro quiral no átomo de fósforo do composto da reivindicação 1, eliminou o termo “quantidade eficaz” e as reivindicações 5 e 10 de produto definidas pelo processo. Sendo assim, considera-se que o novo QR atende ao disposto no artigo 25 da LPI.

Com relação à objeção de falta de suficiência descritiva, a Requerente alega que a nova reivindicação 5 (antiga reivindicação 6) é dirigida para o isômero S dos compostos apresentados na reivindicação 2 e que a separação da mistura do exemplo 25, embora não seja explicitamente divulgada, seria divulgada para os exemplos 15, 39 e 49. Segundo a Requerente, considerando que todos os exemplos são estruturalmente relacionados, os técnicos no assunto seriam

capazes, sem qualquer experimentação indevida, de adaptar as condições dos exemplos acima para proporcionar a separação do composto da atual reivindicação 5.

Entretanto, não há dados no RD do presente pedido suficientes para a caracterização do composto pleiteado na reivindicação 5, não sendo possível, desta forma, confirmar a sua obtenção. Ainda que a Requerente alegue que a separação seja relacionada à divulgada para os exemplos 15, 39 e 49, entende-se que dada a ausência da definição da estereoquímica absoluta dos isômeros de “eluição rápida” e “eluição lenta” obtidos a partir da mistura do exemplo 25 do RD, um técnico no assunto necessitaria de experimentação indevida para reproduzir o diastereoisômero isolado pleiteado na reivindicação 5.

Ademais, como ressaltado no parecer técnico anterior, para a caracterização de um isômero, é imprescindível que o RD contenha na data de depósito do pedido, as características necessárias à completa descrição na forma pura pela definição absoluta de seu centro quiral, de acordo com as tecnologias inerentes à sua perfeita caracterização. Nota-se que este entendimento segue as orientações do item 3.1 da Resolução n.º 208, de 27 de dezembro de 2017, a qual institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Área de Química (notificada na RPI n.º 2452 de 02/01/2018).

Outrossim, cabe mencionar que a suficiência descritiva é condição para a concessão de privilégio de patentes e caso a reprodução da invenção por um técnico no assunto não seja possível, a patente será nula. É, pois, de fundamental importância destacar que o privilégio de invenção concedido pelo Estado ao inventor confere exclusividade de exploração do objeto patenteadado e pressupõe, como contrapartida, a divulgação no relatório descritivo das informações acerca das inovações tecnológicas.

Portanto, uma vez que não foi apresentada a caracterização completa do estereoisômero pleiteado na reivindicação 5, conclui-se que o RD do presente pedido não apresenta suficiência descritiva para a sua obtenção, contrariando, desta forma, o disposto no artigo 24 da LPI.

Quadro 4 – Documentos citados no parecer		
Código	Documento	Data de publicação
D1	WO 2005/012327	10 de fev de 2005
D2	PI0410846-9	27 de jun de 2006
D3	Clark, <i>et al</i>	26 de jul de 2005
D4	Perrone, <i>et al</i>	17 de mar de 2007
D5	Cahard, <i>et al</i>	2004
D6	Lee, <i>et al</i>	Maio, 2005
D7	Mc Guigan, <i>et al</i>	11/09/2006

Quadro 5 – Análise dos Requisitos de Patenteabilidade (Arts. 8.º, 11, 13 e 15 da LPI)		
Requisito de Patenteabilidade	Cumprimento	Reivindicações
Aplicação Industrial	Sim	1 a 7
	Não	
Novidade	Sim	1 a 7
	Não	
Atividade Inventiva	Sim	
	Não	1 a 7

ANÁLISE E ALEGAÇÕES DA REQUERENTE

Com relação à objeção de ausência de atividade inventiva, a Requerente, inicialmente, destaca os itens 5.9 a 5.12 das Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente do INPI, estabelecidas na Resolução n.º 169/2016, de modo a desconsiderar o estado da técnica citado no primeiro parecer técnico exarado pelo INPI. Mais precisamente, com relação à etapa (i) do item 5.9 da Resolução n.º 169/2016, a Requerente alega que nenhum dos documentos do estado da técnica citados pelo INPI sugere, tanto sozinho quanto em combinação, que o nucleosídeo específico pleiteado no presente pedido, em especial uracila ligado a um anel de açúcar desoxirribose modificado no qual a posição 2' contém um grupo metil na posição "para cima" e um átomo de flúor na posição "para baixo", acoplado com a porção fosforamidato, especificamente fenilfosforamidato.

Embora o estado da técnica encontrado não descreva especificamente o pró-fármaco do composto 2'-desoxi-2'-flúor-2'-C-metiluridina pleiteado no presente pedido é apresentado no documento **D3** o mesmo nucleosídeo base do pró-fármaco pleiteado no presente pedido, a saber, um nucleosídeo substituído na posição 2' com uma metila na posição "para cima" e um átomo de flúor na posição "para baixo" (**D3**, página 5506, figura 3, composto 9). Ou seja, o documento **D3** descreve a combinação específica de duas características estruturais únicas do composto pleiteado no presente pedido, a saber: a) uma base uracila e b) um anel de açúcar desoxirribose 2'-metil "para cima"-2'-flúor "para baixo". Em função desta similaridade estrutural e da atividade contra o vírus da hepatite C do nucleosídeo (ausência de atividade; ver **D3**, página 5506 Tabela 2), considerou-se o documento **D3** como uma anterioridade relevante para a análise da atividade inventiva do presente pedido.

A Requerente, no entanto, questiona a anterioridade **D3**, alegando que um técnico no assunto empregaria seus esforços na rota mais promissora, não em descobrir porque o composto 9 descrito em **D3** era inativo e corrobora essa afirmativa apresentando uma tabela com todos os inibidores NS5B cuja estrutura era conhecida na data da prioridade do presente pedido, onde todos os compostos eram análogos de citidina.

Ocorre que o estado da técnica mais próximo de um pró-fármaco é a sua molécula base e não um pró-fármaco de um composto estruturalmente relacionado, muito menos de um nucleosídeo que já tenha atividade antiviral. Isto porque, se um composto tem atividade antiviral, qual a necessidade de obter-se um pró-fármaco deste? Assim, diante de um nucleosídeo que não possuía atividade antiviral, entende-se que um técnico no assunto seria motivado a resolver este problema através da obtenção de um pró-fármaco deste nucleosídeo.

O documento **D4** especificamente demonstra que a obtenção de um pró-fármaco “L-alanina-fenil-fosforamidato isopropil ester” do nucleosídeo 4'-azidouridina resultou em uma excelente atividade antiviral, quando comparado ao nucleosídeo base, o qual era inativo *in vivo* (**D4**, página 1840, segunda coluna, terceiro parágrafo; página 1841, figura 1 e página 1843, Tabela 1). Assim, ainda que o nucleosídeo descrito em **D4** seja diferente do nucleosídeo descrito no presente pedido (4'-azido nucleosídeo e 2'-desoxi-2'-flúor-2'-C-metiluridina, respectivamente), é fato que a solução técnica encontrada em **D4** para resolver o problema de ausência de atividade antiviral foi a mesma utilizada no presente pedido (obtenção de um pró-fármaco de ariloxi fosforamidato).

Como descrito no parecer técnico anterior, a estratégia de obter-se pró-fármacos de ariloxi fosforamidato era amplamente utilizada à época, tal como evidenciado nos documentos **D5** a **D7**, onde são descritos pró-fármacos de nucleosídeos a partir da introdução de porções ariloxi fosforamidatos (**D5**, página 371, segunda coluna, primeiro parágrafo; **D6**, página 1898, segunda coluna, último parágrafo e página 1899, figura 1; **D7**, página 7218).

Portanto, tem-se que a combinação do documento **D3**, o qual descreve a combinação específica das características estruturais a) uma base uracila e b) um anel de açúcar desoxirribose 2'-metil “para cima”-2'-flúor “para baixo”, com o documento **D4**, o qual descreve a porção fenilfosforoalaninila (característica c)) resulta em obviedade, uma vez que um técnico no assunto seria capaz de combinar os ensinamentos destes documentos, de modo a solucionar o problema descrito no presente pedido. Note-se o entendimento do item 5.22 da Resolução n.º 169/2016.

Ressalta-se que a obtenção de um pró-fármaco é uma estratégia conhecida para melhorar as propriedades farmacológicas ou farmacotécnicas de fármacos e, sendo assim, os efeitos técnicos evidenciados a partir da obtenção do pró-fármaco pleiteado no presente pedido já eram esperados. Note-se que este entendimento está em consonância ao entendimento estabelecido do item 2.5 da Resolução n.º 208 de 27/12/2017, a qual institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Química.

Diante do exposto neste parecer técnico, considera-se que o composto pleiteado no presente pedido carece de atividade inventiva e, portanto, não atende ao disposto no artigo 13 da LPI, não sendo patenteável por não atender ao disposto no artigo 8.º da LPI. Pelo fato do próprio composto não apresentar atividade inventiva e uma vez que se trata de uma composição

farmacêutica comum do estado da técnica, a composição farmacêutica pleiteada no presente pedido também não apresenta atividade inventiva, desta forma, estas reivindicações também não atendem ao artigo 13 da LPI.

CONCLUSÃO

Face ao exposto no parecer técnico anterior e dada a ausência de argumentos técnicos pertinentes, conclui-se que as alegações apresentadas pela Requerente em sua manifestação não forneceram subsídios para reversão do resultado exposto quando da análise do pedido ora em tela.

Assim sendo, de acordo com o artigo 37, indefiro o presente pedido, uma vez que não atende ao disposto nos artigos 8.º, 13 e 24 da LPI.

De acordo com o artigo 212 da LPI, o depositante tem prazo de 60 (sessenta) dias, a partir da data de publicação na RPI, para interposição de recurso.

Rio de Janeiro, 19 de abril de 2018.

Publique-se o indeferimento (9.2).

Renata Fittipaldi Pessôa
Pesquisador/ Mat. Nº 1482105
DIRPA / CGPAT I/DIFAR-II
Deleg. Comp. - Port. INPI/DIRPA Nº 002/11

Núbia Gabriela Benício Chedid
Chefe de Divisão/ Mat. Nº 1177596
DIRPA / CGPAT I/DIFAR-II
Portaria INPI/PR Nº431/11