



ILUSTRÍSSIMO SENHOR DIRETOR DE PATENTES DO INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CC: COORDENAÇÃO DE PROPRIEDADE INTELECTUAL DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

PROCESSO: PI0410846-9 e divisionais

DATA DE DEPÓSITO: 21/04/2004

TÍTULO: COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E USOS PARA O TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO POR FLAVIVIRIDAE

DEPOSITANTE: GILEAD PHARMASSET LLC.

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, neste ato representada nos termos do seu Estatuto Social (docs. 1 e 2);

GRUPO DE APOIO À PREVENÇÃO À AIDS – GAPA/SP, entidade civil sem fins lucrativos, declarada de utilidade pública federal, estadual e municipal, inscrita no CNPJ sob n. 54.530.886/0001-04, com sede à Rua Amaral Gurgel, 447, 5º andar, São Paulo - Capital, na pessoa de sua representante legal no termos de seu Estatuto Social (docs. 3 e 4);

GRUPO DE INCENTIVO À VIDA – GIV, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, constituída na forma da lei, registrada no CNPJ sob n. 64.180.383/0001-00, com sede à Rua Capitão Cavalcanti nº 145, Vila Mariana, São Paulo - Capital, na pessoa de seu representante nos termos de seu Estatuto Social (docs. 5 e 6);

REDE NACIONAL DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS NÚCLEO SÃO LUÍS – RNP+/SLS, associação civil sem fins lucrativos, registrada no CNPJ sob o n. 07.369.136/0001-12 com sede à Rua São Gabriel, 200 - Bairro Fé em Deus, São Luiz/MA, CEP 65035-660, por seu representante legal designado nos termos do seu Estatuto Social (docs. 7 e 8);

UNIVERSIDADES ALIADAS PARA O ACESSO A MEDICAMENTOS ESSENCIAIS - UAEM, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, constituída na forma da lei, registrada no CNPJ sob o n. 18.806.411/0001-34, com sede na Rua do Ouvidor nº 63



sala 709, Centro, CEP 020040-030, Rio de Janeiro, RJ, na pessoa de seu representante nos termos de seu Estatuto Social (docs. 9 e 10); por seus advogados (doc.11), vêm respeitosamente à presença de Vossa Senhoria, com fulcro no artigo 31 da Lei nº 9.279/96, apresentar o presente

SUBSÍDIO AO EXAME TÉCNICO

ao pedido de patente de invenção **PI0410846-9** (pedido original), depositado pela empresa **GILEAD PHARMASSET LLC (US)** junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI em 21/04/2004, bem como às pretensões apresentadas em pedidos **divisionais**, quais sejam **PI0419342-3**, **PI0419343-1**, **PI0419344-0**, **PI0419345-8** e propugna pelo **INDEFERIMENTO** dos pedidos em análise com fulcro no artigo 13º da Lei Federal nº 9.279/96, Lei de Propriedade Industrial, pelos fundamentos a seguir expostos.

RESUMO DAS ARGUMENTAÇÕES

No presente subsídio apresenta-se, em um primeiro momento, esclarecimentos sobre a legitimidade das interessadas, bem como sobre a tempestividade do presente subsídio ao exame técnico do pedido de patente de invenção **PI0410846-9** e os já mencionados divisionais.

Na sequência, será evidenciado que as **hepatites virais, especialmente a hepatite C** no presente caso, são uma importante questão de saúde pública e que os novos e recentes tratamentos podem reduzir significativamente a incidência destas doenças e **curar** as pessoas que atualmente vivem com o vírus. A **concessão indevida** dos presentes pedidos de patente pode gerar uma significativa **barreira ao acesso** a estes tratamentos, comprometendo a sustentabilidade da política pública de promoção do acesso a medicamentos e a **saúde e a vida de milhares de brasileiros** que poderão ser privados do tratamento que pode cura-los.

Por fim, será demonstrado que o presente pedido de patente de invenção não deve ser concedido tendo em vista que a matéria reivindicada **não cumpre com os requisitos de patenteabilidade** estabelecidos em lei, notadamente o requisito de **novidade** nos termos do artigo dos §§ 2º e 3º do art. 11 da Lei 9.279 de 1996 e **atividade inventiva** nos termos do artigo 13 da citada Lei. Tendo em vista a impossibilidade de concessão dos pedidos de patentes em discussão de acordo com a lei vigente, pugna-se pelo **indeferimento do pedido originário (PI0410846-9)** bem como de **seus divisionais**. Ademais, com fulcro no artigo 26, parágrafo único da Lei

9.279/96 pugna-se pelo **arquivamento** dos pedidos de patentes divisionais **PI0419343-1** e **PI0419344-0**.

Quadro resumo das reivindicações do pedido originário

REIVINDICAÇÃO	PROTEÇÃO	Artigo da LPI violado
1-30	Fórmulas de Markush	Artigo 11, novidade Artigo 13, atividade inventiva Artigos 24 e 25, suficiência descritiva
31-106	Uso e métodos terapêutico	Artigo 10, método terapêutico Artigo 11, novidade Artigo 13, atividade inventiva Artigo 15, aplicação industrial
107-126	Combinações	Artigo 11, novidade Artigo 13, atividade inventiva

I - DA TEMPESTIVIDADE E DA LEGITIMIDADE DAS ORGANIZAÇÕES INTERESSADAS

A legitimidade das organizações que apresentam o presente subsídio ao exame se dá 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 militância no campo da implementação de políticas públicas na área de propriedade intelectual, com vistas à primazia do interesse público.

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

A ABIA coordena o Grupo de Trabalho sobre Propriedade Intelectual (GTPI) da Rede Brasileira pela Integração dos Povos (Rebrip). A REBRIP congrega organizações da



sociedade civil brasileira para acompanhar e monitorar os acordos comerciais nos quais o governo brasileiro está envolvido, a fim de avaliar e minimizar potenciais impactos no cotidiano da população e em políticas públicas que visam assegurar a efetivação dos direitos humanos no Brasil. Mais informações sobre a Rebrip estão disponíveis em www.rebrip.org.br. Um dos temas relevantes no âmbito da discussão sobre comércio e direitos humanos refere-se à propriedade intelectual, motivo pela qual a REBRIP constituiu um grupo de trabalho para encaminhar as reivindicações da sociedade civil sobre esta questão, fundado em 2003. O GTPI reúne diversas entidades da sociedade civil e busca discutir, acompanhar e incidir no tema da propriedade intelectual e, sobretudo, mitigar o impacto dos efeitos negativos do atual sistema de patente no acesso aos medicamentos essenciais da população brasileira. Mais informações sobre o GTPI/Rebrip podem ser consultadas em www.deolhonaspontes.org.br.

O Grupo de Apoio à Prevenção à Aids – GAPA/SP surgiu com a mobilização de pessoas que desenvolveram um projeto com a tentativa de minimizar os danos causados pela epidemia HIV/AIDS. Diferentemente dos outros movimentos associativos e populares, o GAPA, pela urgência e imediatismo de respostas inaugurou uma nova cara dentro do movimento social: a ONG/AIDS, enfrentando à estrutura de uma política de saúde mais doente do que a própria doença que tentava enfrentar. Dentro dessa ótica, a discussão principal do grupo foi apresentar para a sociedade uma proposta bem definida: não se tornar um braço armado do Estado, mas que tivesse a função de agente crítico, para as políticas estatais voltadas à questão da saúde, e especificamente em relação à AIDS, lutando legalmente contra discriminação, pela melhoria do atendimento dos portadores de HIV/AIDS e esclarecendo a população a respeito da doença e seus direitos. Mais informações sobre o GAPA/SP em: www.gapabrsp.org.br.

O Grupo de Incentivo à Vida (GIV), é uma das organizações membro do GTPI/Rebrip. O GIV foi fundado em 1990 como um grupo que luta pelos direitos das pessoas vivendo com HIV/AIDS, e das populações mais vulneráveis à infecção pelo HIV, tendo como ponto de partida o protagonismo político das pessoas soropositivas. Não tem finalidades lucrativas e nenhuma vinculação de natureza político-partidário ou religiosa. Com seu trabalho e as parcerias que estabeleceu, o GIV firmou-se e contribuiu para o crescimento e fortalecimento das respostas comunitárias de combate à AIDS, com envolvimento técnico e político na maior parte das decisões e reivindicações que são importantes para as pessoas vivendo com AIDS, como por exemplo a luta por acesso universal e gratuito a medicamentos, a constituição de fóruns e encontros de articulação nacional entre



ONGs/AIDS e a luta pela garantia dos direitos das pessoas soropositivas. Mais informações em: www.giv.org.br.

A Rede Nacional de Pessoas Vivendo com HIV/Aids (RNP+) começou a ser configurada em 1995, durante o V Encontro de Pessoas Vivendo com HIV e AIDS, o "Vivendo". Em 1996, a RNP+ Brasil elabora uma Carta de Princípios, na qual estabelece sua missão enquanto movimento social em defesa das Pessoas Vivendo com HIV e AIDS no Brasil. A RNP+ atua em todo o país, em conselhos municipais, estaduais e no Conselho Nacional de Saúde, além de participar de outras instâncias de controle social das políticas públicas sobre HIV e AIDS no Brasil. O núcleo São Luís da RNP+, foi fundado em 03 de julho de 2004, tendo sido reconhecido como organização de utilidade pública. A RNP+/SLS, é uma organização de pessoas vivendo com HIV/AIDS, sem vínculo político-partidário e religioso, que atua na promoção do fortalecimento das pessoas sorologicamente positivas para o vírus HIV, independente de gênero, orientação sexual, credo, raça/cor ou etnia e nacionalidade. É também membro do GTPI/Rebrip. Mais informações sobre a RNP+ Brasil em: www.rnpvha.org.br.

A Universidades Aliadas para o Acesso a Medicamentos Essenciais (UAEM) é formada por estudantes universitários que acreditam que as universidades têm a oportunidade e a responsabilidade de aprimorar o acesso global aos bens de saúde. Muitos medicamentos e tecnologias de saúde pública importantes são desenvolvidos em laboratórios acadêmicos. Sua acessibilidade em países pobres é profundamente afetada pelas decisões de universidades acerca de pesquisas, patenteamento e licenciamento. Frente a esse cenário, a UAEM visa promover o acesso a medicamentos e inovação em tecnologias de saúde, estabelecer políticas de propriedade intelectual que facilitem o acesso ao conhecimento na área de saúde e empoderar estudantes e criar lideranças na incidência sobre políticas de saúde em prol do interesse público. Mais informações em: <http://uaem-br.org/>.

O presente pedido de patente de invenção se refere ao medicamento sofosbuvir, utilizado para tratar hepatite C. A hepatite C é uma das coinfeções mais frequentes com HIV no Brasil, representando uma das principais causas de óbito entre as pessoas que vivem com HIV. A possibilidade de ter acesso a tratamento que cura a hepatite C é assim uma questão de vida ou morte também para as pessoas coinfectadas com HIV, assim como para as pessoas mono infectadas com o vírus da hepatite C (HCV).

Assim, resta demonstrado, pela natureza e objetivos das entidades, além de suas notórias atuações na matéria em discussão, a legitimidade e interesse das organizações postulantes para apresentação do presente subsídio ao exame.

No que se refere à tempestividade, a Lei 9.279, de 14 de maio de 1996 (LPI), que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, prevê, em seu artigo 31, a possibilidade de interessados apresentarem informações para subsidiar o exame de pedido de patentes, nos seguintes termos:

Art. 31. Publicado o pedido de patente e até o final do exame, será facultada a apresentação, **pelos interessados**, de documentos e informações para subsidiarem o exame.

Desse modo, a legislação faculta a **terceiros interessados** a apresentação de documentos e informações relativas a pedido de patente submetido ao exame do INPI, no caso o pedido de patente **PI0410846-9** (pedido de original) e os divisionais supracitados, bem como possibilita a apresentação de subsídio ao exame entre a data de publicação do pedido de patente até o final do exame.

Conforme consta do sítio eletrônico do INPI, o pedido de patente original foi depositado em 21 de abril de 2004 e ingressou em fase nacional em 31 de novembro de 2005, consoante despacho publicado na RPI 1851 de 27 de junho de 2006. Até o momento de apresentação do presente subsídio, não havia ocorrido o final do exame. Portanto, sua apresentação é tempestiva.

Ademais, o artigo 5º, LIV da Constituição Federal de 1988 e o artigo 9º da Lei 9.784 de 29 de janeiro de 1999, que regulamenta os processos administrativos no âmbito da Administração Pública Federal, legitima a atuação de terceiros interessados, para atuar em defesa de direitos ou interesses coletivos e difusos, tais quais as organizações ora proponentes, que possuem ampla atuação na área de promoção do acesso a medicamentos.

Portanto, **resta evidente a tempestividade** do presente subsídio ao exame e a **legitimidade** das organizações proponentes, na qualidade de organizações da sociedade civil, para se manifestarem como interessadas no presente procedimento administrativo, uma vez que este examina o pedido de patente relativo ao medicamento sofosbuvir, utilizado no tratamento de hepatite C, como a seguir será explicitado.



II - HEPATITES VIRAIS: O NOVO PARADIGMA TERAPÊUTICO E AS PATENTES COMO DESAFIO PARA O ACESSO

No ano de 2010, as hepatites virais foram responsáveis por cerca de 1,4 milhões de mortes em todo o planeta¹. Por se tratar de uma epidemia de grandes proporções, que atinge países ricos e pobres, naquele ano as hepatites virais foram reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema de saúde pública de nível global², cuja resposta adequada demandará um grande esforço de todos os atores interessados - como governos, sociedade civil organizada, academia e indústria farmacêutica³.

As hepatites podem ser provocadas por vários tipos de vírus, sendo que cinco: A, B, C, D e E, são os mais prevalentes. Estes vírus podem causar doenças hepáticas agudas e crônicas. No presente caso, o pedido de patente em exame se refere ao medicamento sofosbuvir, utilizado para tratar a hepatite C.

Considerada uma das maiores epidemias do século, a hepatite C já infectou mais de 180 milhões de pessoas em todo o mundo, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o que corresponde a 3% da população mundial. Dessas, cerca de 30% também apresentam infecção pelo HIV. No Brasil, o Ministério da Saúde estima que existem 1,5 milhão de casos de hepatite C crônica⁴.

O diagnóstico da hepatite C representa um grande desafio, pois, ao não se apresentar com sintomas específicos nas fases aguda e crônica, a doença passa despercebida e de 60% a 80% dos casos evolui para a forma crônica mais grave, que demanda tratamento⁵. Ainda não existe uma vacina eficaz para a hepatite C.

¹ OMS (Organização Mundial da Saúde) - Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States. Disponível em http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf. Acesso em 25/11/14.

² 2010 -http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-P2-en.pdf (pg 34 WHA 63.18, Viral hepatitis) 2014 -http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R6-en.pdf (WHA 67.6 Hepatitis)

³ 2012 -http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65-REC1/A65_REC1-en.pdf#page=25 (progress report of the WHA 63.18)

⁴ Ministério da Saúde (MS). Hepatites Virais: Situação, ação e agenda. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais/Secretaria de vigilância em Saúde. 2011.

⁵ Ministério da Saúde (MS). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Serie A: Normas e Manuais Técnicos. Comitê técnico assessor para atualização do tratamento da hepatite viral C. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. 2011.



Desde 1997, existem medicamentos para tratar hepatite C crônica. Inicialmente o tratamento era feito com interferon alfa 2a e 2b (INF) em monoterapia e, posteriormente, passou-se para terapia dupla com a adição do antiviral ribavirina (RBV). Esse tratamento, no entanto, é de difícil adesão, alta toxicidade, possui efeitos adversos severos e baixa taxa de cura. Atualmente, novos medicamentos, classificados como antivirais de ação direta (AAD), entre os quais se inclui o sofosbuvir, administrados por via oral, estão sendo lançados no mercado como uma promessa de cura devido à sua alta eficácia.

A medida de efetividade do tratamento da hepatite C é dada pela taxa de resposta viral sustentada (RSV). Pacientes tratados com esquema contendo INF+RBV, apresentam uma RSV que varia de 30-50%⁶, com os primeiros AAD (boceprevir e telaprevir), obteve-se redução do tempo de tratamento e aumento em até 85% das taxas de cura (RSV) quando usados em terapia tripla com Peg-INF alfa+RBV^{7 8}. Os novos AAD possuem taxa de cura acima dos 90% e podem ser utilizados sem interferon, que é injetável, e sem a ribavirina, que possui severos efeitos colaterais. Esses novos medicamentos trazem esperança e melhoria da qualidade de vida para as pessoas com hepatite C.

Desde novembro de 2013, novos outros AAD foram lançados no mercado: simeprevir, sofosbuvir, daclatasvir e uma combinação de sofosbuvir+ledispavir. Estes medicamentos ainda não foram incorporados ao protocolo de tratamento no Brasil, embora a grande imprensa já tenha noticiado⁹ que o MS pretende incorporar três deles - sofosbuvir, simeprevir e o daclatasvir - ao protocolo de tratamento a partir de janeiro de 2015.

O grande problema que se coloca para garantir o acesso aos novos AAD é o alto preço destes medicamentos. O preço dos medicamentos, que está diretamente relacionado a concessão ou não da patente, é um fator determinante na

⁶ Ministério da Saúde (MS). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Serie A Normas e Manuais Técnicos. Comitê técnico assessor para atualização do tratamento da hepatite viral C. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. 2011.

⁷ Werner CR, Franz, Egetemeyr DP, Janke-Maier P, Malek NP, Lauer UM, Berg C. J Efficacy and Safety of Telaprevir (TVR) Triple Therapy in a 'Real-life' Cohort of 102 Patients With HCV Genotype J Viral Hepat. 2014;21(5):333-340.

⁸ Virlogeux V, Pradat P, Bailly F, Funingana G, Gonçalves F, Maynard M, Hartig-Lavie K, Amiri M., Zoulim F. Boceprevir and Telaprevir-based Triple Therapy for Chronic Hepatitis C. Virological Efficacy and Impact on Kidney Function and Model for End-stage Liver Disease Score.

⁹ Veja. SUS deve incluir mais três medicamentos contra hepatite C. 27/10/2014. <http://veja.abril.com.br/noticia/saude/sus-deve-incluir-mais-tres-medicamentos-contra-hepatite-c>. Acesso em 25/11/2014.



possibilidade de acesso a esses medicamentos no Brasil. O simeprevir e o sofosbuvir, por exemplo, foram lançados nos Estados Unidos com preço de US\$ 66.000 e US\$ 84.000, respectivamente, para o tratamento de 12 semanas.

A não concessão de patentes indevidas para esses medicamentos constitui fator importante para a promoção do acesso, mediante possibilidade de concorrência e redução de preços. Para isso, é importante acompanhar os pedidos de patentes depositados a fim de verificar se as reivindicações justificam a concessão das patentes. Nesse sentido, a OMS publicou um documento contendo informações relevantes sobre pedidos de patentes para alguns desses AAD¹⁰.

Apesar de sua extrema relevância para o tratamento da hepatite C, o pedido de patente depositado pela empresa Gilead para o medicamento sofosbuvir não cumpre os requisitos legais necessários para sua concessão, como será demonstrado no próximo tópico. Caso seja concedido, a patente representará uma significativa barreira ao acesso ao tratamento, sem trazer nenhuma contrapartida para a sociedade como estabelecido pelo sistema de patentes.

Como mencionado acima, o preço do sofosbuvir nos Estados Unidos, onde está sob monopólio da empresa Gilead, foi estabelecido em US\$ 84.000 para o tratamento de 12 semanas. Apenas em 2014, a receita obtida com a venda do sofosbuvir nos Estados Unidos foi de aproximadamente US\$ 12,4 bilhões¹¹. O preço elevado gerou sérios impactos no programa federal de saúde estadunidense, que não teria condições de tratar todos os que necessitam do medicamento. Ainda em 2014, foi instalada uma investigação do Comitê de Finanças do Senado dos Estados Unidos sobre a justiça e transparência do preço determinado pela Gilead¹². Em países da Europa ocidental nos quais também há monopólio da empresa Gilead, como Reino Unido, França e Espanha, pela primeira vez na história recente o acesso a um medicamento não está sendo disponibilizado a todos que necessitam, em razão dos preços elevados¹³.

¹⁰ Panorama dos pedidos de patentes para medicamentos de Hepatite C. Disponível em: http://www.who.int/phi/implementation/ip_trade/ip_patent_landscapes/en/. Acesso em 25/11/2014.

¹¹ New York Times. *Sales of Sovaldi, New Gilead Hepatitis C Drug, Soar to \$10.3 Billion*. February 3, 2015. Disponível em: <http://www.nytimes.com/2015/02/04/business/sales-of-sovaldi-new-gilead-hepatitis-c-drug-soar-to-10-3-billion.html?ref=business&r=0>. Acesso em 31/04/2015.

¹² Ibase. *US Senate investigate Gilead for sofosbuvir price: potential to bankrupt Federal healthcare and add \$300 annually to every American insurance premium for the next five years*. 01/08/2014. Disponível em: <http://i-base.info/htb/27153>. Acesso em 31/04/2015.

¹³ VIEIRA, Marcela Cristina Fogaça. **Promoção do acesso e inovação em saúde**: alternativas ao modelo baseado na proteção à propriedade intelectual em discussão na Organização Mundial de



Por outro lado, o investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) para o sofosbuvir foi estimado entre US\$ 300 milhões e US\$ 500 milhões, de acordo com estudo realizado pelo pesquisador estadunidense Jeffrey Sachs, da Columbia University¹⁴. Em apenas um ano de venda, em apenas um país, a receita obtida com o sofosbuvir supera em mais de 40 vezes o custo estimado de P&D para o seu desenvolvimento.

Cabe ainda ressaltar que o sofosbuvir foi desenvolvido sob a liderança do Prof. Raymond Schinazi, da Emory University, e que a pesquisa contou com grandes investimentos de recursos públicos do governo dos Estados Unidos. Posteriormente, os resultados da pesquisa foram apropriados pela empresa privada Pharmasset, que vendeu o sofosbuvir para a empresa Gilead¹⁵.

O custo de produção do sofosbuvir, por sua vez, foi estimado por uma equipe de fármaco-cientistas da Universidade de Liverpool, entre US\$ 68 e 136 para o tratamento de 12 semanas¹⁶. Atualmente, algumas versões genéricas do medicamento já começaram a surgir em países onde não há patente concedida, e portanto o medicamento não está sob monopólio da Gilead. No Nepal, a empresa Natco disponibilizou o sofosbuvir por US\$ 825 pelo tratamento de 12 semanas; no Egito, a Pharco está cobrando US\$ 1.050 pelo tratamento; e no Bangladesh, a Incepta cobra US\$ 840.

Não há informações oficiais sobre o preço que a empresa Gilead cobrará no Brasil pelo medicamento sofosbuvir. Pela experiência recente em outros países, pode-se esperar que o preço no Brasil será extremamente elevado, principalmente se comparado com o custo de produção do medicamento e os preços cobrados por produtores de genéricos. **A possibilidade de podermos acessar no Brasil versões genéricas do sofosbuvir e não ficarmos sujeitos ao monopólio da Gilead depende da concessão ou não de uma patente no país. Assim, é importante que o**

Saúde. 2015. Dissertação (Mestrado em Serviços de Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6135/tde-20032015-093803/>. Acesso em: 2015-01-12.

¹⁴ Jeffrey Sachs. **The Drug That Is Bankrupting America**. The Huffington Post. Posted: 02/16/2015. Disponível em: http://www.huffingtonpost.com/jeffrey-sachs/the-drug-that-is-bankrupt_b_6692340.html. Acesso em 31/04/2015.

¹⁵ Idem.

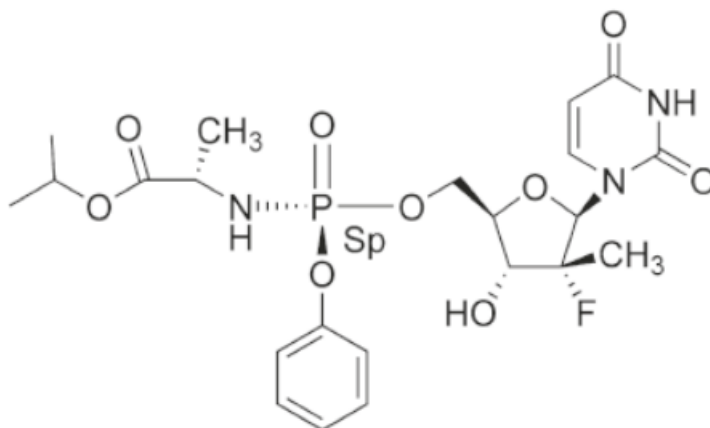
¹⁶ Andrew Hill, Saye Khoo, Joe Fortunak, Bryony Simmons, and Nathan Ford. *Minimum Costs for Producing Hepatitis C Direct-Acting Antivirals for Use in Large-Scale Treatment Access Programs in Developing Countries*. Clinical Infectious Diseases Advance Access published February 13, 2014. Online ISSN 1537-6591 - Print ISSN 1058-4838. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2014/02/13/cid.ciu012.full>. Acesso em 31/04/2015.

cumprimento dos requisitos necessários para a concessão de uma patente seja analisado com extrema cautela e zelo no presente caso, tendo em vista o enorme impacto que essa decisão terá na vida e na saúde de milhares de pessoas no país.

III. DA ESTRUTURA DO COMPOSTO BASE, INTERMEDIÁRIOS E PRÓ-FÁRMACO (SOFOSBUVIR)

O subsídio ao exame técnico que esse documento vem apresentar refere-se ao pedido de patente **PI0410846-9**, que abrange um novo medicamento pertencente à classe dos AAD - o sofosbuvir (Figura 1). O pedido de patente **PI0410846-9**, que foi depositado no Brasil em 21 de abril de 2004, teve seu **primeiro depósito realizado nos Estados Unidos em 30 de maio de 2003**.

Figura 1 – Estrutura molecular do sofosbuvir (PSI-7977)



Fonte: Sofia MJ et al. J. Med. Chem. 2010, 53, 7202-7218

O sofosbuvir é um análogo de nucleotídeo que atua na inibição da enzima RNA polimerase NS5B, essencial para o processo de replicação do vírus da hepatite C (HCV). Este medicamento foi aprovado nos Estados Unidos pelo FDA – *Food and Drug Administration* em dezembro de 2013, pela Agência de Medicamentos Europeia (EMA) em janeiro de 2014 e pela Anvisa em 30 de março de 2015¹⁷.

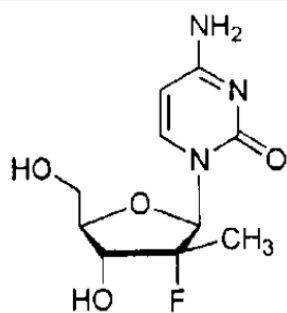
¹⁷ WHO, 2014. Patent situation of key products for treatment of hepatitis C. Sofosbuvir. Working paper. Genebra: WHO. Disponível em: http://www.who.int/phi/implementation/ip_trade/sofosbuvir_report_2014_09-02.pdf (acesso 11/11/2014)

Em artigo de Clark *et al* (2005)¹⁸, vários compostos relacionados ao sofosbuvir foram caracterizados quanto à rota de síntese e à atividade antiviral. Apesar desses compostos terem sido revelados e discutidos em estudos e pedidos de patente anteriores - como iremos apresentar no decorrer do presente subsídio - o artigo de Clark *et al* (2005) sistematiza essas informações de forma clara e organizada. Devido à importância de ter clareza sobre a que compostos estamos nos referindo, iremos utilizar essa referência para embasar essa caracterização inicial do composto base, dos intermediários e do pró-fármaco.

As estratégias iniciais no desenho de moléculas potencialmente inibidoras da RNA polimerase do vírus HCV consideraram a adoção de estruturas modificadas de nucleosídeos.

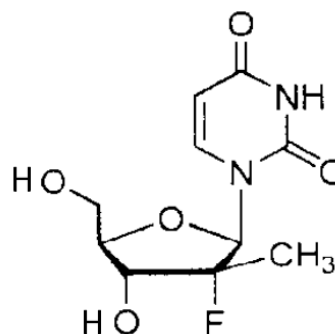
Clark *et al* (2005) sintetizaram e caracterizaram a atividade antiviral anti-HCV da 2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metilcitidina (Figura 2), cujo nucleosídeo relacionado é a citidina. Nesse mesmo estudo foi apresentada a síntese de 2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metiluridina (Figura 3), composto contendo o nucleosídeo uridina. Os compostos podem estar relacionados a nucleosídeos purínicos ou pirimidínicos: no primeiro caso, devem conter adenosina ou guanosina; e no segundo devem conter timidina, citidina ou uridina. Os compostos das Figuras 2 e 3 são, portanto, análogos de nucleosídeos pirimidínicos. Os ensaios de atividade anti-HCV realizados e apresentados no referido estudo sinalizaram que o composto contendo uridina não apresentava atividade antiviral ou citotoxicidade em nenhum dos testes realizados.

Figura 2 – 2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metilcitidina



Fonte: Clark et al. 2005. J. Med. Chem. 2005, 48.

Figura 3 – Estrutura do 2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metiluridina



Fonte: Clark et al. 2005. J. Med. Chem. 2005, 48.

¹⁸ Clark, J. L.; Hollecker, L.; Mason, J. C.; Stuyver, L. J.; Tharnish, P. M.; Lostia, S.; McBrayer, T. R.; Schinazi, R. F.; Watanabe, K. A.; Otto, M. J.; Furman, P. A.; Stec, W. J.; Patterson, S. E.; Pankiewicz, K. W. Design, synthesis, and antiviral activity of 2'-Deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine, a potent inhibitor of hepatitis C virus replication. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 48, n. 17, p. 5504-5508, 2005 (Anexo I).

Para que produzam o efeito inibitório no HCV, os referidos compostos precisam ser convertidos no organismo, por processos de metabolização, na forma ativa trifosfato, dando origem a compostos análogos de nucleotídeos. Conforme detalham os autores Ma *et al* (2007)¹⁹:

(...) a maioria dos antivirais análogos de nucleosídeos precisa ser convertida nas formas 5-trifosfato nas células alvo. Esses análogos de nucleotídeo trifosfato servem então como substratos para as DNA polimerases virais e competem com a incorporação dos nucleotídeos trifosfatos naturais correspondentes. Mediante a incorporação pelas DNA polimerases virais, a falta do grupo 3-hidroxil no meio da desoxirribose leva à terminação do DNA viral nascente (terminação da cadeia) (Ma *et al*, 2007, p. 29812, tradução livre).

Apesar do composto com o nucleosídeo uridina (Figura 3) não ter apresentado atividade antiviral, alguns estudos²⁰ constataram que a **forma trifosfato** desse composto apresentava um efeito altamente inibitório na enzima polimerase NS5B do HCV. Para chegar à forma trifosfato, o composto da Figura 3 deve primeiro passar pelas formas monofosfato e difosfato. A Figura 4²¹ mostra as estruturas desde a 2'-desoxi-2'-F-2'-C-metiluridina até a sua forma trisfosfato.

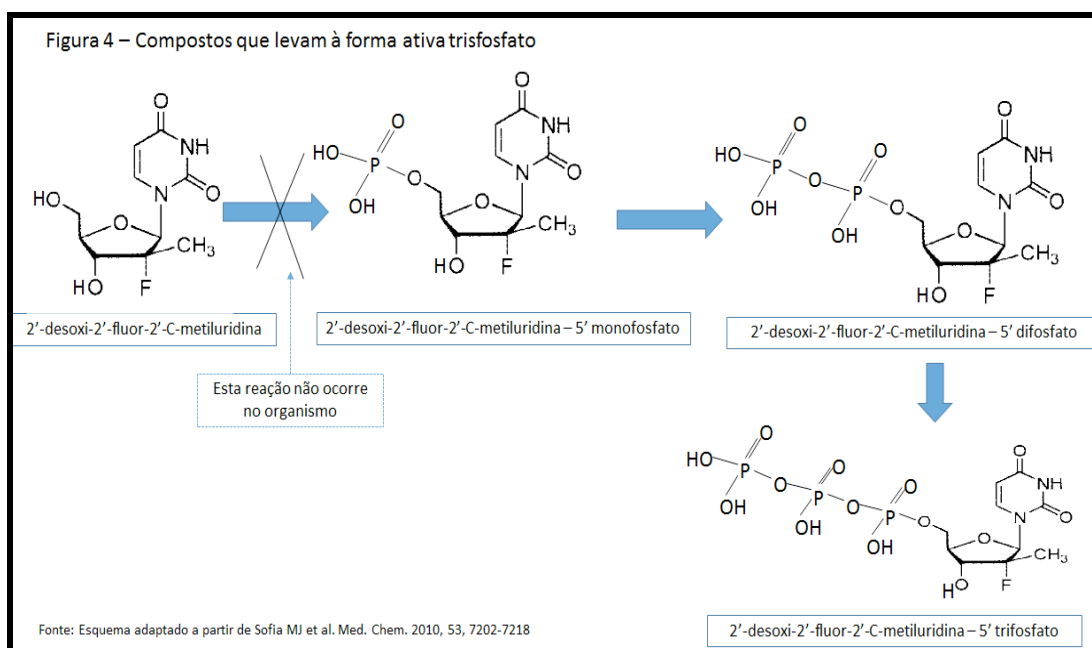
¹⁹ Ma, H.; Jiang, W-R.; Roblendo, N.; Leveque, V.; Ali, S.; Lara-Jaime, T.; Masjedizadeh, M.; Smith, D. B.; Cammack, N.; Klumpp, K.; Symons, J. Characterization of the Metabolic Activation of Hepatitis C Virus Nucleoside Inhibitor beta-D-20-Deoxy-20-fluoro-20-C-methylcytidine (PSI-6130) and Identification of a Novel active 50-Triphosphate Species. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 282, n. 41, pp. 29812–29820, 2007 (ANEXO II).

²⁰ Ma *et al.*, 2007, *op. cit.*

Murakami, E.; Bao, H.; Ramesh, M.; McGrayer, T. R.; Whitaker, T.; Micolochick Steuer, H. M.; Schinazi, R. F.; Stuyver, L. J.; Obikhod, A.; Otto, M. J.; Furman, P. A. Mechanism of Activation of beta-D-20-Deoxy-20-fluoro-20-C-ethylcytidine and Inhibition of Hepatitis C Virus NS5B RNA Polymerase. *Antimicrob. Agents Chemother*, v. 51, n. 2, pp. 503-509, 2007 (ANEXO III).

Murakami, E.; Niu, C.; Bao, H.; Micolochick Steuer, H. M.; Whitaker, T.; Nachman, T.; Sofia, M. J.; Wang, P.; Otto, M. J.; Furman, P. A. The Mechanism of Action of beta-D-20-Deoxy-20-fluoro-20-C-methylcytidine Involves a Second Metabolic Pathway Leading to beta-D-20-Deoxy-20-fluoro-20-C-methyluridine 50-Triphosphate, a Potent Inhibitor of the Hepatitis C Virus RNA-Dependent RNA Polymerase. *Antimicrob. Agents Chemother*, v. 52, n. 2, pp. 458-464, 2008 (ANEXO IV).

²¹ Sofia, M. J.; Bao, D.; Chang, W.; Du, J.; Nagarathnam, D.; Rachakonda, S.; Reddy, P. G.; Ross, B. S.; Wang, P.; Zhang, H-R.; Bansal, S.; Espiritu, C.; Keilman, M.; Lam, A. M.; Steuer, H. M. M.; Niu, C.; Otto, M. J.; Furman, P. A. Discovery of a beta-D-2'-Deoxy-2'-alpha-fluoro-2'-beta-C-methyluridine Nucleotide Prodrug (PSI-7977) for the Treatment of Hepatitis C Virus. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 53, n. 19, pp. 7202-7218, 2010 (ANEXO V).



Contudo, como a primeira fosforilação descrita na Figura 4 não ocorre no organismo, foi desenvolvida uma rota alternativa a partir do uso de **pró-fármacos**, como o sofosbuvir, a fim de dar sequência às demais reações de fosforilação até a forma ativa trifosfato.

Conforme é possível observar na Figura 1, o sofosbuvir já apresenta um fosfato protegido no carbono 5 e atua como um pró-fármaco do segundo composto representado na Figura 4: a forma 2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metiluridina-5' monofosfato. No organismo, o sofosbuvir é metabolizado para gerar essa forma monofosfato (segundo composto da Figura 4) até chegar à forma ativa trifosfato (quarto composto da Figura 4) (Sofia *et al*, 2010)²².

O presente pedido de patente contempla reivindicações que abrangem os diferentes compostos descritos nesta seção. Para fins de compreensão, adotar-se-ão as seguintes designações:

- **“Composto base”**: refere-se ao composto 2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metiluridina (Figura 3). Nesse pedido de patente o composto base é reivindicado por meio de uma fórmula do tipo Markush.
- **“Compostos intermediários”**: refere-se aos intermediários no processo de produção da forma ativa trifosfato, ou seja, os compostos: 2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-

²² Sofia et al., 2010, op. cit.

metiluridina-5' monofosfato e 2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metiluridina-5' difosfato (fórmulas 2 e 3 da Figura 4).

- **“Pró-fármaco”**: refere-se ao sofosbuvir propriamente dito (Figura 1) enquanto pró-fármaco do composto 2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metiluridina-5' monofosfato (fórmula 2 da Figura 4).
- **“Forma ativa”**: refere-se ao composto 2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metiluridina-5' trifosfato (fórmula 4 da Figura 4). É a forma que tem atividade no organismo.

IV – DAS RAZÕES DE INDEFERIMENTO DO PRESENTE PEDIDO DE PATENTE DE INVENÇÃO

IV.1 - Considerações iniciais - resumo das reivindicações

O pedido **PI0410846-9** (pedido original) apresenta **126 reivindicações e 4 pedidos divisionais** encontrados até o momento, quais sejam: **PI0419342-3, PI0419343-1, PI0419344-0 e PI0419345-8**.

As reivindicações do pedido original podem ser resumidas da seguinte forma:

- **Reivindicações 1 a 30**: referem-se a **fórmulas do tipo Markush**, dando a possibilidade de centenas de compostos.
- Importante ressaltar que especificamente as **reivindicações de 5 a 8, 10 e 25** abrangem os “compostos intermediários” e “pró-fármaco” (definidos na Seção III).
- **Reivindicações 31 a 106**: referem-se a reivindicações de **uso e método terapêutico** para diferentes vírus da família *Flaviviridae* (incluem aqueles que causam hepatite C, febre amarela, dengue, além do rinovírus e vírus do oeste do Nilo).
- Importante ressaltar que especificamente as **reivindicações 36 a 38 e 40** abrangem os “compostos intermediários” e “pró-fármaco” (definidos na Seção III).
- **Reivindicações 107 a 126**: referem-se a **combinações** dos compostos previstos nas fórmulas Markush com **fármacos já existentes e conhecidos**.

Os pedidos divisionais abrangem as reivindicações abaixo.

O pedido **PI0419342-3** (divisional) apresenta **13 reivindicações**:

REIVINDICAÇÃO	PROTEÇÃO
1 a 13	Uso de tratamento

O pedido **PI0419343-1** (divisional) apresenta **28 reivindicações**:

REIVINDICAÇÃO	PROTEÇÃO
1 a 23	Produto/Markush
24 e 28	Composições farmacêuticas
25 a 27	Método de síntese

O pedido **PI0419344-0** (divisional) apresenta **6 reivindicações**:

REIVINDICAÇÃO	PROTEÇÃO
1	Produto/Markush
2 e 6	Composições farmacêuticas
3 a 5	Método de síntese

O pedido **PI0419345-8** (divisional) apresenta **23 reivindicações**:

REIVINDICAÇÃO	PROTEÇÃO
1 a 6	Método de tratamento
7 a 23	Uso de tratamento

As próximas seções apresentam argumentos que sustentam o indeferimento do pedido de patente original (**PI0410846-9**) e seus divisionais e estão organizadas da seguinte forma:

- argumentos transversais a todas reivindicações (seções IV.2a, IV.2b, IV.2c)
- argumentos específicos a grupos de reivindicações (seções IV.3a, IV.3b, IV.3c).

Por fim, são apresentados argumentos para o arquivamento dos pedidos de divisão no que excedem as reivindicações contidas no pedido original (IV.4).

IV.2 - Argumentos transversais a todas reivindicações do pedido original

IV.2a - Da falta de novidade

As organizações que aqui apresentam o subsídio ao exame chamam à atenção do examinador para o pedido de patente **WO2002/057425**, com data de prioridade de 22 de janeiro de 2001 e data de publicação internacional em 25 de julho de 2002, cujo pedido correspondente no Brasil é **PI0206614-9**.

O pedido de patente **WO2002/057425** refere-se a nucleosídeos e seus derivados, que são inibidores de RNA polimerase viral RNA-dependente. Os compostos revelados nesse pedido são úteis para o tratamento de infecções RNA viral RNA-dependente, em particular como inibidores de HCV NS5B polimerase, de replicação do HCV e de infecção por HCV. O pedido de patente **WO2002/057425** revela compostos e derivados (incluindo trifosfatos e monofosfatos), suas configurações estereoquímicas, seus sais farmacologicamente aceitáveis e composições farmacêuticas.

Os compostos revelados no pedido de patente WO2002/057425 (PI0206614-9) compreendem e antecipam as reivindicações feitas em PI0410846-9 (pedido a que se refere este subsídio).

O pedido de patente **WO2002/057425** revela uma substituição 2'fluor-2'metil no anel de açúcar (páginas 19 e 20 desse pedido). Nas páginas 23 e 24 desse pedido também são revelados anéis de açúcar com substituições de flúor, de metil, de uracila (uridina) (como se usa em um dos compostos intermediários para se chegar ao sofosbuvir) e de citosina. Exemplos específicos de derivados de uridina e 5'-metiluridina são dados nos Exemplos 46-51 (páginas 88-95 desse pedido) e Exemplos 102 e 103 (páginas 134-138 desse pedido). Essas substituições são apresentadas nas reivindicações de 1 a 15 do pedido a que se refere esse subsídio.

Também estão descritas em **WO2002/057425** as composições farmacêuticas (páginas 48-51 desse pedido) e seus sais farmacologicamente aceitáveis, incluindo o fumarato (páginas 53-54 desse pedido). Além disso, esse pedido de patente descreve como os compostos reivindicados contêm um ou mais centros assimétricos e podem ocorrer como racêmicos, misturas racêmicas, enantiômeros individuais, misturas diastereométricas e diastereômeros individuais (páginas 51-52 desse

pedido). No pedido de patente a que esse subsídio se refere, essas substituições e composições farmacêuticas estão presentes nas reivindicações de 16 a 30.

Com base nas revelações feitas previamente em **WO2002/057425**, são revelados e/ou antecipados os compostos reivindicados em **PI0410846-9**, incluindo o composto base como é usado no sofobuvir (derivado de uridina), suas composições farmacêuticas, sais farmacologicamente aceitáveis e formas enantioméricas e diastereoméricas. Como consequência inevitável, as reivindicações feitas em **PI0410846-9** têm seu conteúdo **compreendido no estado da técnica, por isso não apresentam novidade, nos termos do artigo 11 da Lei 9.279/96.**

Artigo 11 da LPI - 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.

A data de prioridade do pedido de patente **WO2002/057425** é **22 de janeiro de 2001** e a publicação internacional ocorreu em 25 de julho de 2002, ou seja, anterior ao depósito do pedido de patente a que esse subsídio se refere (**PI0410846-9**), cuja data de prioridade é **30 de maio de 2003**. Dessa forma, é possível verificar que as formulações descritas já se encontravam reveladas no estado da técnica antes do depósito do pedido de patente em discussão. Logo, **o presente pedido de patente PI0410846-9 não cumpre o requisito de novidade.**

A concessão de uma patente que não cumpre os requisitos de patenteabilidade, como visto acima, representa um ato absolutamente contrário aos marcos legais do direito de propriedade intelectual no Brasil, uma vez que retira indevidamente do domínio público um conhecimento que já pertence a todos, com elevados impactos sociais.

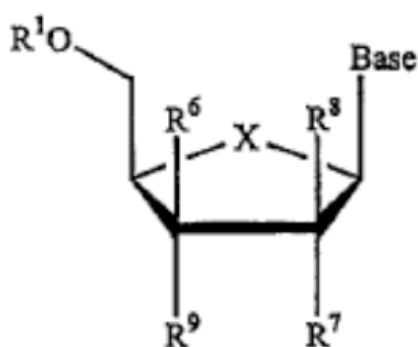
Assim, na ausência de um dos requisitos legais de patenteabilidade, a saber: novidade, **é imperioso o indeferimento do pedido formulado.** Do contrário, o ato que conceder o pedido de patente será arbitrário e ilegal, passível de anulação.

IV.2b - Da falta de atividade inventiva

Em adição ao estado da técnica acima apresentado, as organizações que aqui apresentam o subsídio ao exame referem ao examinador cinco publicações anteriores (A até E), que teriam **tornado óbvio o objeto em questão** reivindicado no pedido **PI0410846-9**, cuja data de depósito no Brasil é 21 de abril de 2004 e data de prioridade unionista é 30 de maio de 2003.

A. O pedido **WO2001/90121** foi publicado em 29 de novembro de 2001. Esse pedido cobre compostos, métodos e composições para o tratamento de hepatite C, nucleosídeos β -D ou β -L, ou um sal ou pró-fármaco farmacologicamente aceitos do mesmo. Em particular, na fórmula da Figura 6 (retirada da página 40 do pedido de patente WO2001/90121) e em uma das suas configurações de preferência (página 45, linhas 1-2 do pedido de patente WO2001/90121), está revelado que os compostos são basicamente os mesmos que os alegados em **PI0410846-9**, incluindo o composto base do sofosbuvir (derivado de uridina) assim como o derivado de citidina (página 44, linhas 27-28 do pedido de patente WO2001/90121).

Figura 6



Legenda: (1) Base é uracila, (2) R1 é hidrogênio, (3) R6 é metil, (4) R4 e R9 são hidroxilas, (5) R10 é hidrogênio e (6) X é oxigênio.

Para ilustrar, se R7 fosse substituído por um flúor ao invés de uma hidroxila (-OH), a estrutura geral acima seria a mesma que o composto base do sofosbuvir, reivindicado no pedido **PI0410846-9**, ora em exame. **O conhecimento geral no campo, conforme mencionado a seguir, torna óbvio para um técnico no assunto substituir o R7 por um flúor, como reivindicado no presente pedido de patente.**

B. Assim como o pedido de WO2001/90121, o pedido de patente **WO2001/92282**, publicado em 06.12.2001, revela diferentes fórmulas genéricas (por exemplo, XI, XVI, XVII e XVIII), que abrangem o composto base em todos os aspectos, exceto no que se refere à posição correspondente ao 2'-fluor no (2'R)-2'-desoxi-2'-fluor-2'-metiluridina. Referido pedido traz como possibilidades para esta posição cloro, bromo e iodo, mas não flúor.

No entanto, os halogêneos tradicionalmente abrangem todas as quatro possibilidades (cloro, bromo, iodo e flúor), como é de conhecimento para qualquer técnico no assunto. Trata-se, portanto, de uma simples substituição de um elemento conhecido (cloro, bromo ou iodo) por outro elemento conhecido (flúor), com resultados previsíveis para gerar um composto com atividade antiviral.

Portanto, o conhecimento geral sobre os halogêneos, somado aos elementos revelados nos pedidos **WO2001/92282** e **WO2001/90121**, torna óbvio para um técnico no assunto utilizar o flúor na posição 2', como reivindicado no presente pedido de patente.

C. O pedido de patente **WO2002/057425**, publicado em 25 de julho de 2002, descreve amplamente a forma do composto base do sofosbuvir (2'R)-2'-desoxi-2'-fluor-2'-metiluridina). **Esse pedido, portanto, antecipa a fórmula (2'R)-2'-desoxi-2'-fluor-2'-metiluridina, reivindicada no pedido de patente ora em exame.**

As reivindicações dependentes 7 e 8 do pedido de patente WO2002/057425 restringem a base da molécula (2'R)-2'-desoxi-2'-fluor-2'-metiluridina a um conjunto restrito de bases uridina, em que R5 = H; R6 = OH e W = O. Esse conjunto de bases do gênero uridina é pequeno o suficiente para tornar óbvio para um técnico no assunto a substituição reivindicada no pedido ora em análise.

D. Chamamos atenção ainda para os pedidos de patente **EP352248**, publicado em 20 de julho de 1988, e pedido de patente **WO1999/43691**, publicado em 1999.

Os pedidos de patente referidos revelam compostos e métodos para fazer compostos que contém grupos de 2'fluor na posição para baixo. Dessa forma, está dentro da capacidade de um técnico no assunto, usando métodos conhecidos, sintetizar a fórmula (2'R)-2'-desoxi-2'-fluor-2'-metiluridina, tal como reivindica no pedido de patente ora em análise.

E. Em Carroll *et al* (2003)²³ são descritos análogos de citidina ativados para a inibição da replicação do HCV por meio da inibição do NS5B, pela incorporação do substituinte 2'metil. Essa substituição é óbvia para um técnico no assunto. Enquanto os análogos da citidina são discutidos nesse artigo, os análogos da uridina não são. Entretanto, **um técnico no assunto sabe que a uridina está presente como um metabólito e é potencialmente útil para tratar HCV.**

Como resultado disso, Carroll *et al* (2003) tornam o assunto da matéria reivindicada em **PI0410846-9**, inclusive análogos de uridina, óbvio para um técnico no assunto.

F. Lino *et al* (1996)²⁴ discutem a funcionalidade de 2'metiluridinas, incluindo 2'deoxiuridinas 2'-ramificadas como compostos antivirais e antileucêmicos, bem como a sua preparação. Lino *et al* (1996) mostram a utilidade de derivados de uridina desde 1996.

Assim, a utilidade demonstrada por Lino *et al* (1996) de derivados de uridina, somada ao estado da técnica aqui apresentado, motivaram e tornaram óbvio experimentar metiluridinas, como reivindicado pelo requerente em **PI0410846-9**.

Além das publicações anteriores discutidas, as reivindicações em **PI0410846-9** para sais farmacologicamente aceitáveis, pró-fármacos e composições devem ser consideradas óbvias já que são **técnicas do conhecimento comum no estado arte para nucleosídeos e óbvias para experimentação**. Os sais farmacologicamente aceitáveis podem ser obtidos usando **procedimentos padrões**, os nucleosídeos descritos podem ser administradas como um pró-fármaco de nucleotídeo, vários ligantes de pró-fármacos de nucleotídeos são conhecidos e composições farmacêuticas, tais como suspensões lipossomais, podem ser preparadas por **métodos convencionais**.

Levando-se em consideração o estado da técnica discutido, o pedido **PI0410846-9** é óbvio para um técnico no assunto. É óbvio para um

²³ Carroll, Steven S. *et al.*, Inhibition of Hepatitis C Virus RNA Replication by 2'-Modified Nucleoside Analogs, *The Journal of Biological*, 27 January 2003 (Anexo VI).

²⁴ Lino, Tomoharu *et al.* Nucleosides and Nucleotides 139. Stereoselective Synthesis of (2'S)-2'-C-Alkyl-2'-Deoxyuridines, *Nucleosides & Nucleotides*, 15 (1-3), 169-181, 1996 (Anexo VII).

técnico buscar continuamente os compostos de nucleosídeos, seus pró-fármacos, os sais farmacêuticos e composições como reivindicado em **PI0410846-9**. Assim, as reivindicações do presente pedido de patente não constituem um avanço técnico sobre o estado da arte e carecem de qualquer atividade inventiva.

A atividade inventiva é um dos requisitos de patenteabilidade necessários para a concessão de patente, de acordo com o disposto no artigo 8º da LPI. O artigo 13º da mesma lei preleciona que “a invenção é dotada de **atividade inventiva sempre que, para um técnico no assunto, não decorra de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica**”.

Como amplamente demonstrado acima, o presente pedido de patente de invenção não possui qualquer atividade inventiva, uma vez que as formulações descritas já se encontravam reveladas no estado da técnica. Este fato impossibilita a concessão da patente pretendida.

Portanto, com base nos argumentos apresentados, **as técnicas ora reivindicadas são escolhas óbvias para um técnico no assunto para alcançar os resultados obtidos, logo não há nenhuma atividade inventiva, devendo esse pedido de patente ser indeferido pelo INPI.**

IV.3 - Argumentos específicos a grupos de reivindicações

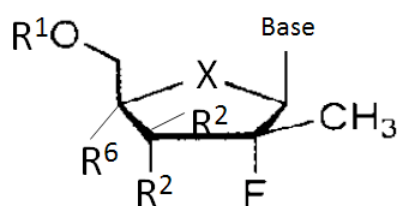
IV.3a - Reivindicações de fórmula Markush (1 a 30) - falta de suficiência descritiva

As fórmulas do tipo **Markush** são estruturas químicas com múltiplos radicais e equivalentes ligados a alguma parte do esqueleto básico. Essas reivindicações envolvem **compostos variados** e compõem uma tática usada para a proteção de um **grande número** de compostos com propriedades **ainda não devidamente avaliadas** de forma experimental, conferindo uma proteção mais ampla ao objeto da patente²⁵.

²⁵ Silva, H. M. Avaliação da análise dos pedidos de patentes farmacêuticas feita pela Anvisa no cumprimento do mandato legal da anuência prévia. Dissertação de mestrado na Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, 2008. 103p.

No pedido de patente **PI0410846-9**, as reivindicações de 1 a 30 referem-se à fórmula do tipo Markush (Figura 5), ou seja, protegem mais de um composto, conforme fórmula esquematizada na reivindicação 1. De acordo com a fórmula Markush, o referido nucleosídeo pode ser formado tanto pela substituição de base purínica (guanina ou adenina) quanto pirimidínica (citosina, timina ou uracila).

Figura 5



No relatório descritivo do presente pedido de patente, são apresentadas quatro modificações de nucleosídeos para produzir compostos análogos de nucleosídeos substituídos por citidina e purinas (adenosina e guanosina).

As descrições (Exemplos 1 a 4, nas páginas 101 a 115 do relatório descritivo) compreendem as diversas etapas presentes nesses **processos de síntese**. Os exemplos correspondem aos compostos: (2'R)-2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metilcitidina (a partir de um carboidrato ou da citidina), (2'R)-6-cloro-2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metilpurina e (2'R)-2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metiladenosina.

Sendo assim, a **síntese química** descrita compreende substituições de nucleosídeos possíveis de serem realizadas pela fórmula de Markush, mas que **não estão relacionadas com o sofosbuvir**, que é uma nucleosídeo pirimidínico contendo uridina. **A síntese química de compostos análogos de nucleosídeos substituídos com uridina, como o sofosbuvir, não está descrita no presente pedido de patente e carece de suficiência descritiva.**

Da mesma forma que as descrições de síntese dos análogos de nucleosídeos, os ensaios de **atividade antiviral** descritos no presente pedido de patente (Exemplo 5, na página 115 do relatório descritivo) cobrem **apenas a fórmula com o nucleosídeo substituído pela citidina** (a partir da base citosina, que é pirimidínica), resultando no composto: (2'R)-2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metilcitidina. Esta é **uma** substituição possível dentre as enunciadas pela fórmula de Markush.

Complementarmente, nas páginas 115 a 122 do relatório descritivo, são apresentadas informações da **atividade antiviral e citotoxicidade** para o composto (2'R)-2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metilcitidina (Figura 2), assim como para os compostos 2'-C-metilcitidina e 2'-C-metiladenosina.

Sendo assim, **as reivindicações que estão se referindo genericamente à fórmula em que o nucleosídeo não está definido também carecem de suficiência descritiva sobre os ensaios de atividade antiviral do composto**, visto que poderiam haver outros nucleosídeos (guanosina, adenosina, timidina e uridina) no lugar da citidina.

Portanto, **não há nenhuma evidência apresentada no relatório descritivo de síntese ou estudos de atividade antiviral para os “compostos intermediários” ou “pro-fármaco” que guardam relação com o nucleosídeo uridina, como o sofosbuvir (Figuras 1, 3, 4).**

As fórmulas **Markush** cujos compostos abrangidos nas reivindicações não estejam mencionados nos experimentos de síntese química e atividade antiviral descritos no relatório descritivo configuram insuficiência descritiva. É clara a posição do próprio INPI com relação à clareza e interpretação das reivindicações do tipo Markush, conforme as diretrizes de exame de pedidos de patente presentes na Resolução nº 124/2013. A aceitação deste tipo de fórmula estará condicionada a sua suficiente descrição, no sentido de capacitar “substancialmente a preparação de todos os compostos reivindicados”:

3.38 Para o caso de **reivindicações do tipo Markush** o examinador deverá assegurar que os processos de obtenção descritos no relatório **capacitem substancialmente a preparação de todos os compostos reivindicados**, isto é, os exemplos devem ser representativos de todas as classes dos compostos reivindicados, ou todas estas classes devem apresentar suficiência descritiva no relatório descritivo (p. 26).

Alternativas - “Grupamentos Markush”

3.126 Quando o Grupamento Markush tratar de alternativas para compostos químicos, os mesmos serão considerados como sendo de natureza similar, desde que os seguintes critérios sejam atendidos:

(i) todas as alternativas tenham uma propriedade ou atividade em comum; e

(iii) que uma estrutura comum esteja presente, ou seja, que um elemento estrutural significativo seja compartilhado por todas as alternativas, ou, em casos onde a estrutura comum não pode ser o critério que traz unidade de invenção, todas as alternativas pertençam a uma classe reconhecida de compostos químicos do estado da técnica ao qual a invenção pertence.

Para além das exigências específicas no que tange às reivindicações do tipo Markush, a suficiência descritiva deve consubstanciar todo e qualquer exame de pedidos de patentes, como revelam as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patentes do INPI (Resolução PR n. 124/2013):

2.13 A suficiência descritiva deve ser avaliada com base no relatório descritivo, que deverá apresentar a invenção de maneira suficientemente clara e precisa, a ponto de ser reproduzida por um técnico no assunto. O relatório descritivo deverá conter condições suficientes que garantam a concretização da invenção reivindicada.

Ademais, a suficiência descritiva é elencada pela Lei 9.279/96 dentre os **requisitos necessários à concessão dos pedidos patentes, conforme disposto nos artigos 24 e 25**, e sua **não observação é motivo de nulidade da patente**, conforme artigo 50 da mesma lei:

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;

Assim, além de observar novidade, atividade inventiva e aplicação industrial, requisitos de patenteabilidade especificados no artigo 8 da Lei 9.279/96, **deve ser respeitada a suficiência descritiva como critério legal de patenteabilidade**, gerando como consequência imediata da violação desse requisito **a nulidade da patente**.

Tendo em vista que nem todos os compostos abrangidos nas reivindicações estão mencionados nos experimentos descritos no relatório descritivo, principalmente os relacionados ao nucleosídeo uridina, resta configurada a **insuficiência descritiva** supramencionada, gerando como consequência **irrefutável o indeferimento do presente pedido, ou a redução da proteção apenas aos compostos suficientes descritos, o que não inclui o sofosbuvir**.

IV.3b Reivindicações de uso (31 a 106) - método terapêutico não configura invenção

As reivindicações 31 a 106 do pedido de patente ora em exame são caracterizadas por serem reivindicações de uso. Referidas reivindicações têm como linguagem geral:

uso de uma quantidade de antiviral eficaz....do produto X, “caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento terapêutico e/ou profilático da infecção” Y.

Conforme é estabelecido no artigo 42 da Lei 9.279/96, as patentes são concedidas a “produtos” e “processos”, e não para “usos”:

Artigo 42. 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 diretamente por processo patentado.

Reivindicações de uso, por definição, não atendem o requisito de aplicação industrial estabelecido pelo artigo 8 da LPI. De fato, o artigo 15 da LPI assim define aplicação industrial:

Artigo 15 - A invenção e o modelo de utilidade são considerados suscetíveis de aplicação industrial quando possam ser utilizados ou produzidos em qualquer tipo de indústria.

Shabalala & Correa (2007)²⁶ demonstram que o uso de um medicamento não possui aplicação industrial, pois o efeito ocorre no organismo do paciente, não se qualificando como uma característica do produto farmacêutico ou método de manufatura a ser utilizado na indústria.

Desta forma, por mais ampla que seja a interpretação do referido requisito, não há como entender que o uso de um medicamento ou substância possa cumprir o requisito de patenteabilidade de aplicação industrial. Portanto, pugna-se pelo

²⁶ Shabalala, D.; Correa, C. M. Salud Pública y Patentes Farmacéuticas: Segundos Usos. In: POLIDO, Fabrício; RODRIGUES JR, Edson Beas. (Org.) *Propriedade Intelectual: Novos Paradigmas Internacionais, Conflitos e Desafios*. Rio de Janeiro; Elsevier, 2007, p. 153-181.

indeferimento do presente pedido de patentes pela **ausência de aplicação industrial das reivindicações ora analisadas.**

Ademais, as reivindicações de uso no presente caso equivalem à **método de tratamento**. De acordo com o artigo 10, inciso VIII, métodos de tratamento para aplicação no corpo humano não é considerado invenção, e portanto, não pode ser objeto de proteção patentária.

IV.3c - Reivindicações de combinações (107-126) - da falta de novidade e atividade inventiva

O conjunto de reivindicações 107 a 126 tem como linguagem geral “uso de uma quantidade eficaz de” produto X **em combinação** com substâncias **já reveladas no estado da técnica**.

Os argumentos desenvolvidos na **Seção IV.3b relativos ao “uso” também se aplicam** ao presente conjunto de reivindicações. Ademais, essas combinações de medicamentos são reivindicadas sem revelar nenhuma forma de realizar tais combinações, **carecendo também de suficiência descritiva**.

Além disso, pedidos de combinações de formulações farmacêuticas de princípios ativos já conhecidos, presentes no estado da técnica, também **não possuem atividade inventiva**, principalmente quando se trata da utilização de excipientes ou carreadores já conhecidos, como ocorre no presente caso:

Novas formulações e composições, **assim como os processos para sua preparação**, devem geralmente **ser considerados como óbvios em vista do estado da arte**, particularmente quando um único princípio ativo é reivindicado em associação com expedientes ou carreadores já conhecidos ou não especificados (Correa, 2007 - tradução própria)²⁷.

Correa (2007) recomenda, em publicação chancelada pela OMS – Organização Mundial da Saúde, que as combinações de princípios ativos devem ser consideradas sem atividade inventiva. Ademais, de acordo com Correa, muitas vezes as reivindicações de combinação, em termos práticos, podem ser equiparadas a

²⁷ Correa, C. M. Guidelines for the examination of pharmaceutical patents: developing a public health perspective. Genebra: ICTSD, WHO, 2007. Disponível em http://www.iprsonline.org/resources/docs/Correa_Patentability%20Guidelines.pdf. Acesso em 10/12/2014.

métodos de tratamento, também vedadas por lei, quando só reivindicam um método para administrar uma combinação de drogas conhecidas.

No presente caso, não há qualquer atividade inventiva no processo reivindicado, razão pela qual o pedido deve ser **indeferido** pelo INPI em relação as reivindicações ora em análise.

IV.4 - Da impossibilidade dos pedidos de divisão – excesso em relação ao pedido original

De acordo com a legislação vigente, os pedidos de divisão são decorrentes de um pedido original e não podem exceder à matéria revelada que deste consta. É o que versa o artigo 26 da Lei 9.279/96:

Art. 26. O pedido de patente poderá ser dividido em dois ou mais, de ofício ou a requerimento do depositante, até o final do exame, desde que o pedido dividido:

II - **não exceda à matéria revelada** constante do pedido original.

Parágrafo único. O requerimento de divisão em desacordo com o disposto neste artigo será arquivado.

A LPI permite a divisão de pedidos de patente desde que os pedidos divisionais não excedam à matéria do pedido original, sob pena de arquivamento do pedido. No caso em análise, os pedidos de patente PI0419343-1 e PI0419344-0 acrescentam novas reivindicações além das contempladas no pedido original (PI0410846-9), como demonstrado no quadro abaixo.

Quadro - Reivindicações incorporadas nos pedidos de divisão que não estão presentes no pedido original

PEDIDO DE PATENTE	REIVINDICAÇÃO	OBSERVAÇÃO
PI0419343-1	número 25	Método de síntese - não consta no pedido PI0410846-9
PI0419343-1	número 26	Método de síntese - não consta no pedido PI0410846-9
PI0419344-0	número 3	Método de síntese - não consta no pedido PI0410846-9
PI0419344-0	número 4	Método de síntese - não consta no pedido PI0410846-9



Desse modo, os pedidos divisionais PI0419343-1 e PI0419344-0 devem ser arquivados nos termos do artigo 26, parágrafo único da LPI, por excederem a matéria reivindicada no pedido original.

Convém mencionar que em pedido de patente anterior (PI9816239-0) referente ao medicamento tenofovir, a empresa farmacêutica Gilead, também depositante do pedido de patente ora em análise, realizou depósito de pedido divisional com reivindicações não contempladas no pedido original, o que indica ser essa uma prática recorrente da empresa. Uma vez verificada a ilegalidade, o INPI negou o referido pedido de patente divisional, caracterizando precedente importante que deve ser considerado na presente análise.

A estratégia de protocolar diversos pedidos ou solicitar divisões de pedidos de patente para o mesmo medicamento, mesmo sabendo que eles não cumprem os requisitos legais de patenteabilidade, tem por único objetivo causar insegurança jurídica para eventual produção de genéricos, conforme apontou Relatório do Inquérito do Setor Farmacêutico realizado pela Comissão Europeia em 2008²⁸. Ao analisar a concorrência entre as empresas farmacêuticas, esse relatório identificou casos em que havia 1.300 pedidos de patente cobrindo um único produto farmacêutico. Essa estratégia consiste em manter tantas patentes quanto possível, criando um “campo minado” para coibir a entrada de competidores no mercado.

Dessa forma, apesar de que nem todos os pedidos de patente serão concedidos e válidos, as empresas de genéricos não têm como saber quais patentes serão violadas com o lançamento do produto, correndo o risco de cometerem uma infração e serem penalizadas por isso. Sendo assim, essa prática abusiva de submissão de pedidos divisionais desnecessários ou inadequados deve ser coibida pelo INPI.

Dessa forma, os pedidos de patentes **PI0419343-1** e **PI0419344-0** devem ser arquivados conforme o disposto no artigo 26 da Lei 9.279/96, por excederem em relação ao pedido original (**PI0410846-9**).

²⁸ European Commission. Executive Summary of the Pharmaceutical Sector Inquiry Report [Internet]. 2008 [cited 2014 Dec 9]. Disponível em: http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/communication_en.pdf

IV - DOS PEDIDOS

Por todo o exposto, as organizações interessadas requerem:

- a. Que o presente **subsídio seja conhecido** e que passe a compor o escopo processual do pedido de patente em análise, vez que preenche os critérios de admissibilidade (**tempestividade e legitimidade**) estabelecidos em Lei;
- b. Que seja **indeferido o pedido originário (PI0410846-9)** bem como de **seus divisionais**, vez que **não cumprem os requisitos de patenteabilidade** estabelecidos em lei, notadamente o requisito de **novidade**, nos termos do artigo dos §§ 2º e 3º do art. 11 da Lei 9.279 de 1996; **atividade inventiva**, nos termos do artigo 13 da citada Lei; e **suficiência descritiva**, nos termos dos artigos 24 e 25 do mesmo diploma legal;
- c. Que sejam **arquivados** os pedidos de patentes divisionais **PI0419343-1** e **PI0419344-0**, com fulcro no parágrafo único do artigo 26 da Lei 9.279/96 por excederem às matérias reveladas no pedido original.

Nestes termos,

Pede Deferimento.

Rio de Janeiro, 12 de maio de 2015.

Marcela Fogaça Vieira
OAB/SP 252.930

Carolinne Thays Scopel
CRF/RJ 20.318

Oséias Cerqueira dos Santos
OAB/SP 361.835

Lista de documentos anexos:

- Doc. 01 – Estatuto Social ABIA
- Doc. 02 – Ata de eleição de Diretoria ABIA
- Doc. 03 – Estatuto Social GAPA/SP
- Doc. 04 – Ata de eleição de Diretoria GAPA/SP
- Doc. 05 – Estatuto Social GIV
- Doc. 06 – Ata de eleição de Diretoria GIV
- Doc. 07 – Estatuto Social RNP-SLS
- Doc. 08 – Ata de eleição de Diretoria RNP-SLS



Doc. 09 – Estatuto Social UAEM

Doc. 10 – Ata de eleição de Diretoria UAEM

Doc. 11 – procurações

ANEXO I - Clark, J. L.; Hollecker, L.; Mason, J. C.; Stuyver, L. J.; Tharnish, P. M.; Lostia, S.; McBrayer, T. R.; Schinazi, R. F.; Watanabe, K. A.; Otto, M. J.; Furman, P. A.; Stec, W. J.; Patterson, S. E.; Pankiewicz, K. W. Design, synthesis, and antiviral activity of 2'-Deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine, a potent inhibitor of hepatitis C virus replication. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 48, n. 17, p. 5504-5508, 2005

ANEXO II - Ma, H.; Jiang, W-R.; Roblendo, N.; Leveque, V.; Ali, S.; Lara-Jaime, T.; Masjedizadeh, M.; Smith, D. B.; Cammack, N.; Klumpp, K.; Symons, J. Characterization of the Metabolic Activation of Hepatitis C Virus Nucleoside inhibitor beta-D-20-Deoxy-20-fluoro-20-C-methylcytidine (PSI-6130) and Identification of a Novel active 50-Triphosphate Species. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 282, n. 41, pp. 29812–29820, 2007.

ANEXO III - Murakami, E.; Bao, H.; Ramesh, M.; McGrayer, T. R.; Whitaker, T.; Micolochick Steuer, H. M.; Schinazi, R. F.; Stuyver, L. J.; Obikhod, A.; Otto, M. J.; Furman, P. A. Mechanism of Activation of beta-D-20-Deoxy-20-fluoro-20-C-ethylcytidine and Inhibition of Hepatitis C Virus NS5B RNA Polymerase. *Antimicrob. Agents Chemother*, v. 51, n. 2, pp. 503-509, 2007.

ANEXO IV - Murakami, E.; Niu, C.; Bao, H.; Micolochick Steuer, H. M.; Whitaker, T.; Nachman, T.; Sofia, M. J.; Wang, P.; Otto, M. J.; Furman, P. A. The Mechanism of Action of beta-D-20-Deoxy-20-fluoro-20-C-methylcytidine Involves a Second Metabolic Pathway Leading to beta-D-20-Deoxy-20-fluoro-20-C-methyluridine 50-Triphosphate, a Potent Inhibitor of the Hepatitis C Virus RNA-Dependent RNA Polymerase. *Antimicrob. Agents Chemother*, v. 52, n. 2, pp. 458-464, 2008.

ANEXO V - Sofia, M. J.; Bao, D.; Chang, W.; Du, J.; Nagarathnam, D.; Rachakonda, S.; Reddy, P. G.; Ross, B. S.; Wang, P.; Zhang, H-R.; Bansal, S.; Espiritu, C.; Keilman, M.; Lam; A. M.; Steuer, H. M. M.; Niu, C.; Otto, M. J.; Furman, P. A. Discovery of a β -D-2'-Deoxy-2'- α -fluoro-2'- β -C-methyluridine Nucleotide Prodrug (PSI-7977) for the Treatment of Hepatitis C Virus. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 53, n. 19, pp. 7202-7218, 2010.

ANEXO VI: Carroll, Steven S. *et al.*, Inhibition of Hepatitis C Virus RNA Replication by 2'-Modified Nucleoside Analogs, *The Journal of Biological*, 27 January 2003.



ANEXO VII: Lino, Tomoharu et al. Nucleosides and Nucleotides 139. Stereoselective Synthesis of (2'S)-2'-C-Alkyl-2'-Deoxyuridines, Nucleosides & Nucleotides, 15 (1-3), 169-181, 1996.

Lista de pedidos de patente utilizados para demonstrar anterioridade/estado da técnica:

- Pedidos de patente EP352248
- Pedido de patente WO1999/43691
- Pedido de patente WO2001/90121
- Pedido de patente WO2001/92282
- Pedido de patente WO2002/057425 (PI0206614-9)