

**ILUSTRÍSSIMO SENHOR DIRETOR DE PATENTES DO INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

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

Processo: PI0112646-6

Data de depósito: 20/07/2001

**Título: PRÓ-DROGAS DE ANÁLOGOS DE NUCLEOTÍDEO DE FOSFONATO E MÉTODOS
PARA SELECIONAR E PREPARAR AS MESMAS**

Depositante: Gilead Sciences, INC.

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 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. 3 e 4);

GRUPO DE RESISTÊNCIA ASA BRANCA – GRAB, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, constituída na forma da lei, registrada no CNPJ sob n. 41302803/000188, com sede à Rua K, Ipê Amarelo, n.1022, Itaperi, Fortaleza, Ceará, 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, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, constituída na forma da lei, registrada no CNPJ sob o n. 18.806.411/001-34, com sede na Rua do Ouvidor 63, Rio de Janeiro-Capital, na pessoa de seu representante nos termos de seu Estatuto Social (docs. 9 e 10); vêm, por seus advogados (docs. 11, 12, 13, 14, 15), 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

Com base no Art. 31 da Lei nº 9279/96 (Lei da Propriedade Industrial - LPI) em face de Gilead Sciences, INC. (US), referente ao pedido de patente de invenção **PI0112646-6**, depositado junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, em **20/07/2001**, prioridade unionista US60/220,021, de 21/07/2000, pelo qual propugna-se o **INDEFERIMENTO** do pedido em análise a partir dos seguintes fatos e fundamentos:

I. RESUMO DAS ARGUMENTAÇÕES

No presente subsídio apresentam-se, em um primeiro momento, esclarecimentos sobre a legitimidade e a tempestividade dos interessados em apresentarem subsídio ao exame técnico do pedido de patente de invenção **PI0112646-6**.

Para esclarecer a importância do indeferimento do pedido de patente **PI0112646-6** será apresentado um breve histórico do composto **tenofovir**, da sua pró-droga **tenofovir disoproxil fumarato (TDF)**, princípio ativo do medicamento Viread® e das combinações em dose fixa Truvada®, Complera®, Atripla® e Stribild®. Ademais, pretende-se demonstrar a relevância do **tenofovir** na política pública de saúde de combate à aids, assim como indícios do uso de estratégia abusiva da biofarmacêutica

Gilead Sciences para estender a proteção do tenofovir, descrito por Balzarini e colaboradores (1993)¹, em domínio público no Brasil.

Além disso, será evidenciado que o pedido de patente de invenção **PI0112646-6** não contempla o requisito primordial de patenteabilidade: **atividade inventiva** (art. 8º da Lei nº 9279/96 – LPI), assim como carece de **suficiência descritiva** (art. 24 da Lei nº 9279/96 – LPI). Assim, deverá ser **indeferido**.

II. DA LEGITIMIDADE E DA TEMPESTIVIDADE 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 no Brasil e à garantia de direitos das 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.

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

1- Balzarini, J., Hol’y, A., Jindrich, J., Naesens, L., Snoeck, R., Schols, D., De Clercq, E.; “Differential antiherpesvirus and antiretrovirus effects of the (S) and (R) enantiomers of acyclic nucleoside phosphonates: potent and selective in vitro and in vivo antiretrovirus activities of (R)-9-(2-phosphonomethoxypropyl)-2,6-diaminopurine.” *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 332–338, 1993.

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.deolhonaspentes.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, 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 contribui 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.

O Grupo de Resistência Asa Branca (GRAB), fundado em 1989, é uma organização não governamental, autônoma, sem fins lucrativos, que tem como missão contribuir para a melhoria da qualidade de vida de lésbicas, gays, bissexuais, travestis, transexuais e pessoas vivendo com HIV. Mais informações em: www.grab.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/>.

A Lei nº 9279/96 – LPI regula direito e obrigações relativos à propriedade industrial, o art. 31 estabelece que faculta a terceiros interessados, no período compreendido entre a publicação do pedido e o final do exame, apresentarem documentos e informações para subsidiarem o exame técnico.

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. (Grifo nosso)

A Instrução Normativa 17/2013, por sua vez, estabelece que, para efeitos do artigo 31 da LPI, deve-se considerar como final de exame a data do parecer conclusivo

técnico referente à patenteabilidade, ou o trigésimo dia que antecede a publicação de deferimento, indeferimento ou arquivamento definitivo.

7.5 FINAL DE EXAME - Para os efeitos dos arts. 26 e 31 da LPI, considera-se final de exame a data do parecer conclusivo do técnico quanto à patenteabilidade, ou o trigésimo dia que antecede a publicação da decisão de deferimento, indeferimento ou arquivamento definitivo, o que ocorrer por último.

Tendo-se ciência das normas estabelecidas, que caracterizam o final do exame do pedido de patente, constatou-se, no sítio eletrônico do INPI², que o pedido de patente **PI011246-6** foi encaminhado em 27/05/2014 para anuência prévia da Anvisa de acordo com o artigo 229-C da Lei nº 10196/2001, que modificou a Lei nº 9279/96. Segundo o documento publicado pela Anvisa “Relatório de PI's encaminhados à Anvisa após a publicação da Portaria Interministerial 1.065, de 24/05/2012”³, atualizado em 31/12/2015, esse pedido encontra-se em exigência aguardando manifestação. **Portanto, a presente petição de subsídio está dentro do prazo estipulado para sua apresentação.**

Ademais, a Lei nº. 9.784, de 29 de janeiro de 1999, que regula o processo administrativo no âmbito da administração pública federal, legitima a atuação de terceiros interessados, prevendo expressamente a legitimidade de organizações, para atuar em defesa de direitos ou interesses coletivos e difusos. Esse é o caso das organizações ora proponentes, que possuem ampla atuação na área de acesso a medicamentos, visando especialmente garantir o acesso de pessoas que vivem com HIV a recursos adequados para o tratamento.

2- www.inpi.gov.br consultado em 15/12/2015.

3- Relatório de PI's encaminhados à Anvisa após a publicação da Portaria Interministerial 1.065, de 24/05/2012. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/298f558049babdcbb48cbda875a0177/PIs+novo+fluxo+-+31+08+2015.pdf?MOD=AJPERES>

Por esta razão, os demandantes são amplamente interessados no pedido de patente **PI0112646-6**, ora em análise. Esse pedido de patente se refere a uma pró-droga do **tenofovir**, denominada **fumarato de tenofovir alafenamida - TAF**, que não apresenta os requisitos de patenteabilidade, assim como pode estar sendo utilizada como estratégia de prolongação da proteção patentária do composto ativo tenofovir. É importante lembrar que esse medicamento se encontra em **domínio público** no Brasil e é de extrema importância no tratamento de pessoas vivendo com HIV e com hepatite B crônica.

III. BREVE HISTÓRICO DO TENOFOVIR E SUA SITUAÇÃO PATENTÁRIA NO BRASIL

III.a - Fumarato de tenofovir disoproxila (TDF)

O **fumarato de tenofovir disoproxila (TDF)** (Figura 1) foi a primeira pró-droga do **tenofovir** aprovada para o tratamento de infecções causadas pelo HIV e para hepatite B crônica.

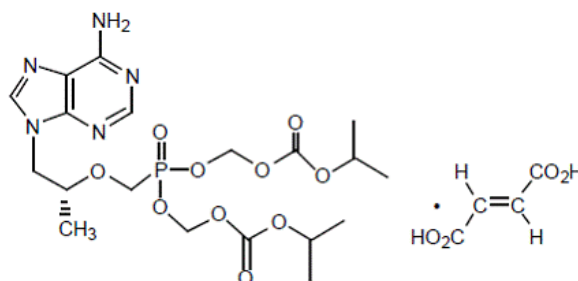


Figura 1: Fumarato de tenofovir disoproxila (TDF)

Conhecido por TDF, bis(POC)PMPA fumarato, BPPF ou pelo nome comercial Viread®, a pró-droga apresenta como nomenclatura oficial **fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[[isopropoxycarbonyl]oxy]metoxy]fosfonyl]metoxy]propil]adenina**.

O TDF foi o primeiro fármaco liberado para uso como um inibidor da transcriptase reversa nucleotídico (ITRN) do HIV. Após administração oral, o TDF sofre

hidrólise por enzimas esterases, que removem os dois grupos ésteres, dando origem ao tenofovir (Figura 2). Em seguida, o tenofovir é absorvido pelas células e fosforilado por quinases celulares (Figura 3). A presença da ligação fosfonato no tenofovir tem o objetivo de evitar a etapa de fosforilação inicial, que é limitante para os análogos de nucleosídeos. Além disso, a ligação do ácido fosfônico é quimicamente e metabolicamente estável⁴.

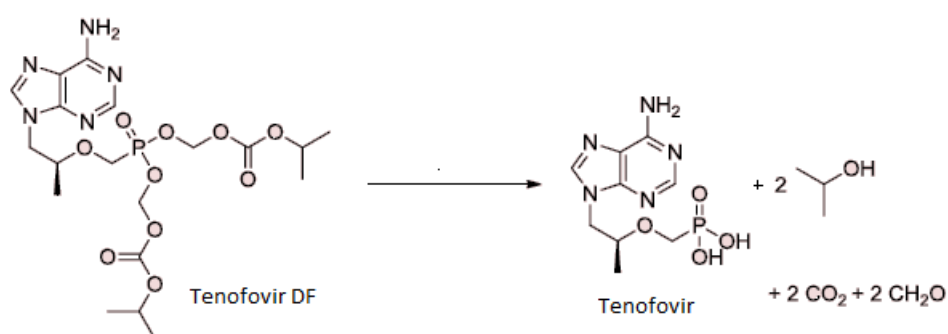


Figura 2: Conversão intracelular do TDF em tenofovir

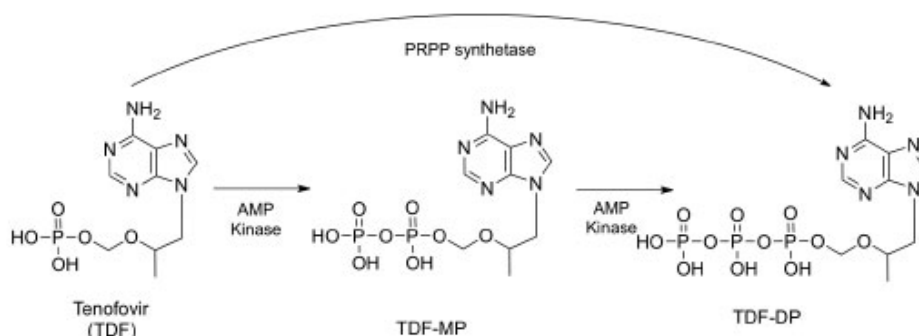


Figura 3: Metabolismo do tenofovir

4- Leite, D. I.; "Tenofovir: Relação Estrutura-Atividade e Métodos de Síntese"; *Rev. Virtual Quim.*, 2015, 7 (6), 2347-2376.

O tenofovir foi aprovado, primeiramente, pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) em 26/10/2001, na forma de comprimido de 300 mg. Atualmente encontram-se na base dados Orange Book⁵ os seguintes medicamentos aprovados que apresentam o tenofovir na sua composição (Figura 4).

Appl No	TE Code	RLD	Active Ingredient	Dosage Form; Route	Strength	Proprietary Name	Applicant
N207561		Yes	COBICISTAT; ELVITEGRAVIR; EMTRICITABINE; TENOFOVIR ALAFENAMIDE FUMARATE	TABLET; ORAL	150MG; 150MG; 200MG; EQ 10MG BASE	GENVOYA	GILEAD SCIENCES INC
N203100		Yes	COBICISTAT; ELVITEGRAVIR; EMTRICITABINE; TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	TABLET; ORAL	150MG; 150MG; 200MG; 300MG	STRIBILD	GILEAD SCIENCES INC
N021937		Yes	EFAVIRENZ; EMTRICITABINE; TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	TABLET; ORAL	600MG; 200MG; 300MG	ATRIPLA	GILEAD
N202123		Yes	EMTRICITABINE; RILPIVIRINE HYDROCHLORIDE; TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	TABLET; ORAL	200MG; EQ 25MG BASE; 300MG	COMPLERA	GILEAD SCIENCES INC
N021752		Yes	EMTRICITABINE; TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	TABLET; ORAL	200MG; 300MG	TRUVADA	GILEAD
N022577		Yes	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	POWDER; ORAL	40MG/SCOOPFUL	VIREAD	GILEAD SCIENCES INC
A091612	AB	No	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	TABLET; ORAL	300MG	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	TEVA PHARMS USA
N021356		No	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	TABLET; ORAL	150MG	VIREAD	GILEAD SCIENCES INC
N021356		No	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	TABLET; ORAL	200MG	VIREAD	GILEAD SCIENCES INC
N021356		No	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	TABLET; ORAL	250MG	VIREAD	GILEAD SCIENCES INC
N021356	AB	Yes	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE	TABLET; ORAL	300MG	VIREAD	GILEAD SCIENCES INC

Figura 4: Medicamentos contendo tenofovir aprovados pelo FDA

Destaca-se que o medicamento Genvoya®, aprovado em 05/11/2015, é uma dose fixa combinada na qual o TDF, princípio ativo do medicamento Stribild®, foi substituído pelo TAF.

No Brasil, o TDF é distribuído pelo Sistema Único de Saúde - SUS, para mais de 100 mil pessoas vivendo com HIV. É um medicamento de primeira escolha, na forma de comprimidos de 300 mg e nas doses fixas combinadas com lamivudina (300 mg) e efavirenz (600 mg).

O TDF está em **domínio público no Brasil** graças ao empenho de entidades que trabalham no sentido de garantir o acesso a medicamentos e à saúde para a população. Por meio do mecanismo do subsídio ao exame técnico, foram apresentados argumentos

5- Orange Book. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.cfm> - consultado em 06/02/2016.

técnicos, junto ao INPI, para tentar impedir a concessão de patentes indevidas e, conseqüentemente, o monopólio da requerente.

III.b – Pedidos de patentes relacionados ao tenofovir

O **TDF** é objeto do pedido de patente **PI9811045-4** (prioridade de 23/07/1998) depositado pela empresa Gilead. Esse pedido de patente **PI9811045-4** foi alvo de **três subsídios ao exame técnico**: 12/2005 por Farmanguinhos; 12/2006 pela Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (Abia)⁶; e 01/2007 pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Nesses subsídios foram apresentados esclarecimentos e anterioridades que mostraram que a matéria reivindicada, o composto TDF, sua formulação e produção não possuíam atividade inventiva em face às anterioridades citadas⁷.

Os argumentos apresentados foram recebidos pelo INPI e os examinadores concluíram que o **PI9811045-4** não era passível de proteção patentária por estar em desacordo com os artigos 8, 10(VII), 13, 24 e 25 da LPI 9279/96. Entre os argumentos e discussões apresentados no parecer técnico destacam-se⁷:

Reivindicação 7 – pleiteia “composição” que compreende um **alcóxido de lítio** e uma solução de 9-(2-hidroxiopropil)adenina, mas trata da preparação de um composto, uma vez que os compostos citados reagem entre si. A matéria reivindicada não apresenta característica de composição, mas de produto ou processo;

Reivindicação 9 – trata de processo de administrar oralmente a um paciente a composição descrita na reivindicação 1, o que caracteriza um método terapêutico, portanto não privilegiável, visto que não é considerado uma invenção;

6- <http://www.deolhonaspateentes.org.br/media/file/Subs%C3%ADdio%20Tenofovir.pdf> – consultado em 06/12/2015.



Reivindicações 10 a 14 – é reivindicado processo para obter composição (bis(POC)PMPA com ácido fumárico), sendo que, para um técnico no assunto é óbvia a simples mistura de dois componentes. Assim, colocar em contato o bis(POC)PMPA com ácido fumárico não apresenta atividade inventiva;

Por conseguinte, o **indeferimento** do pedido de patente **PI9811045-4** foi publicado pelo INPI em 26 de agosto de 2008, na RPI nº 1964, pelo fato de estar em desacordo com os artigos 8 e 13 da LPI 9279/96⁷. É importante destacar que o indeferimento deste pedido ocasionou, de acordo como dados da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, a redução real do preço unitário do medicamento em 31,1%.

Além do pedido de patente **PI9811045-4**, a Gilead depositou, em 23 de julho de 1998, o pedido divisional de patente PI9816239-0. Insurgindo-se contra o pedido divisional do TDF, organizações do Grupo de Trabalho sobre Propriedade Intelectual da Rede Brasileira pela Integração dos Povos (GTPI/Rebrip) apresentaram, em 06 de novembro de 2009, um subsídio ao exame técnico sustentando que o referido pedido de patente violava a LPI, seja pelo fato de o solicitante ter incluído novas reivindicações não previstas no pedido original, seja porque tais reivindicações não atendiam aos requisitos de novidade e atividade inventiva. Esse pedido foi indeferido e a manutenção do seu indeferimento foi publicado na RPI nº 2279, em 09 de setembro de 2014⁸.

Outro pedido de patente referente ao TDF é o **PI0406760-6**, intitulado “**Composições e métodos para terapia antiviral de combinação**”, depositado em 13/01/2004, pela Gilead Sciences, Inc. Esse pedido foi encaminhado para anuência prévia da Anvisa, em 09/09/2014 e, segundo o último relatório publicado atualizado em 15/012/2015, encontra-se aguardando manifestação³.

7- Barroso, W.; Aids e saúde pública: contribuições à reflexão sobre uma nova economia política do medicamento no Brasil. Org. Corrêa, M; Cassier, M. Rio de Janeiro: EdUERJ, **2010**, 203 p.

8- Subsídio ao exame técnico do pedido de patente divisional **PI 9816239-0**

<http://www.deolhonaspontes.org.br/media/file/Subsidio%20Divisional%20Tenofovir.pdf>



Por meio da análise do pedido **PI0406760-6** foi possível determinar que a **principal reivindicação é a combinação de dois compostos farmacologicamente ativos já em domínio público no Brasil: o TDF e a emtricitabina**, sendo este último princípio ativo do medicamento Emtriva[®], também comercializado pela Gilead.

A dose fixa combinada de TDF (300 mg) com emtricitabina (200 mg) é comercializada pela Gilead sob o nome de Truvada[®] e pode ser utilizada, em conjunto com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento de pessoas vivendo com HIV ou na profilaxia pré-exposição.

Ressalta-se que o pedido de patente **PI0406760-6** se refere também ao **uso do TAF** (reivindicação 21) ou de qualquer outro composto fisiologicamente funcional de tenofovir ou emtricitabina (reivindicação 25).

Cabe aqui ressaltar que o PI0406760-6 foi alvo de subsídio ao exame técnico apresentado pelo GTPI/Rebrip em 20/08/2010, que fundamentou seu ato afirmando que o pedido não atendia aos requisitos de patenteabilidade⁹.

III.c – Tentativas de extensão da proteção patentária do tenofovir

A Aids Healthcare Foundation (AHF), fundação norte-americana sem fins lucrativos especializada em cuidados médicos de pessoas vivendo com HIV, moveu uma ação contra a Gilead na tentativa de anulação de cinco patentes relacionadas ao TAF^{10,11}.

9- Subsídio ao exame do pedido de patente **PI0406760-6**

[http://www.deolhonaspentes.org.br/media/file/Subs%C3%ADdio%20Truvada\(1\).pdf](http://www.deolhonaspentes.org.br/media/file/Subs%C3%ADdio%20Truvada(1).pdf) - consultado em 06/12/2015.

10-

http://www.bloomberglaw.com/public/desktop/document/AIDS_Healthcare_Foundation_Inc_v_Gilead_Sciences_Inc_et_al_Docket?1454161631 - consultado em 06/02/2015.

11- <http://www.bna.com/aids-group-wants-n57982066674/> - consultado em 06/02/2015.

A principal justificativa da AHF é que a Gilead, no intuito de maximizar seus lucros, manipulou o sistema de patentes através de práticas anticompetitivas, envolvendo o composto TAF, que não é um medicamento novo e sim uma pró-droga de um composto há décadas conhecido por seus efeitos antivirais, o tenofovir.

A ação movida pela AHF contra a Gilead questionou as invenções reivindicadas nas patentes norte-americanas: US7.390.791; US7.800.788; US8.754.065; US8.148.374 e US8.633.219. Destaca-se que essas patentes foram apresentadas no ato do registro do medicamento Genyova®, no FDA, e somente três apresentam correspondentes brasileiras.

As patentes norte-americanas US7.390.791 e US7.800.788 são correspondentes ao pedido de patente PI0112646-6, objeto do presente subsídio.

A US8.148.374 é correspondente ao pedido de patente brasileiro **PI0807581-6** intitulado “Moduladores de propriedades farmacocinéticas de produtos terapêuticos”, depositado em 22/02/2008, pela Gilead Science, Inc. (US), que entrou na fase nacional de exame em 01/07/2014.

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

Na análise do pedido de patente **PI0112646-6** ficou claro que o método de avaliação para identificação de uma pró-droga de análogo de nucleotídeo de metoxifosfonato, conferindo a atividade realçada em um tecido alvo, **não apresenta atividade inventiva**. O requerente afirmou (relatório descritivo, página 2, linhas 2 a 5) que o objetivo da invenção era produzir menos toxicidade em tecidos circunstantes e potências maiores da droga original, que nesse caso é o **tenofovir**, em tecidos que são alvos da terapia, sendo selecionado o **tecido linfoide**.

Entretanto, é claro para um técnico no assunto que **limitações farmacocinéticas** tais como: absorção incompleta do fármaco através das membranas biológicas, como células da mucosa gastrointestinal; biodisponibilidade sistêmica incompleta do fármaco devido ao metabolismo pré-sistêmico; absorção ou excreção muito rápidas do fármaco, quando são desejáveis longos períodos de ação; toxicidade relacionada à irritação local ou à distribuição em outros tecidos; podem ser contornadas através do desenvolvimento de pró-drogas que, por definição, são compostos que necessitam biotransformação prévia para promover efeito farmacológico.

Aliás, como é do conhecimento de um técnico no assunto, para otimizar as propriedades físico-químicas de um fármaco, podem-se derivar certos grupos funcionais polares através de processo biorreversível com pequenas moléculas orgânicas, mascarando tais características sem alterar permanentemente as propriedades da molécula. Tal estratégia tem sido aplicada com sucesso a grupos funcionais como álcoois, que, convertidos em ésteres, podem ser regenerados *in vivo* por via química ou enzimática. Este processo é denominado latenciação de fármacos¹². Um exemplo é o próprio **TDF** que foi desenvolvido por um processo de latenciação de nucleosídeo para ser uma pró-droga do tenofovir. O tenofovir apresenta propriedades anti-HIV, porém baixa biodisponibilidade oral; dessa forma, somente com o desenvolvimento de uma pró-droga, que foi formulada com o **sal de fumarato**, veio a se tornar um medicamento a ser administrado oralmente¹³ (Figura 5). Ainda que o medicamento oral só tenha sido viabilizado pela pró-droga, o conhecimento necessário para tanto já estava disponível anteriormente, como demonstrado acima.

12- M-C. Chung, A. T. A. Silva, L. F. Castro, R. V. C. Güido, J. C. Nassute, E. I. Ferreira; “Latenciação e formas avançadas de transporte de fármacos” Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas vol. 41, n. 2, abr./jun., **2005**.

13- E. De Clercq et al; Antiviral Research ; 67, 56–75, **2005**.

na literatura. Portanto, **não apresenta efeito técnico inovador** para um especialista no assunto, o que torna as **reivindicações** relacionadas a esta matéria **desprovidas de atividade inventiva**.

O pedido de patente **PI0112646-6** apresenta outra modalidade (relatório descritivo, página 15, linha 15-32; página 16, linhas 1 a 9), que segundo o requerente é um método fornecido para a fácil fabricação de 9[2-(fosfonometóxi)propil]adenina, que é o tenofovir, conhecido também como PMPA, ou 9[2-(fosfonometóxi)etil]adenina, conhecido também como PMEA (adefovir), empregando **alcóxido de magnésio**. Esse método compreende combinar 9-(2-hidroxi)propil]adenina ou 9-(2-hidroxi)etil]adenina, p-toluenossulfonilóxi-metifosfonato protegido e alcóxido de magnésio, para recuperar PMPA ou PMEA, respectivamente.

Entretanto, é nítida a falta de atividade inventiva do processo. Os alcóxidos são bases fortes obtidas a partir da reação de álcoois com metais alcalinos (grupo 1A, como sódio e lítio) ou metais alcalinos terrosos (grupo 2A, como magnésio). São os reagentes utilizados nas reações de desprotonação e como agentes nucleofílicos, sendo os derivados de t-butóxidos os mais escolhidos em química medicinal. Um exemplo clássico da utilização de alcóxidos em síntese orgânica é a Síntese de Williamson, que descreve a reação entre alcóxidos com haletos de alquilas ou outro substrato que apresente um bom grupo abandonador, como **grupos tosilatos**, para a obtenção de éteres¹⁵.

Yu *et al* (1999) publicaram estudo sobre a utilização do t-butóxido de sódio para a obtenção de PMEA. O autor descreveu que, a partir da otimização da estereoquímica dos reagentes e simplificação do processo, levou à obtenção de PMEA-dietil com rendimento e pureza desejáveis¹⁶.

15- Solomons and Fryle, Química Orgânica, 7ª edição, capítulo 11, página 428, 2002.

16 - Richard H. Yu et al, "Process Optimization in the Synthesis of 9-[2-(Diethylphosphonmethoxy)ethyl]adenine: Replacement of Sodium Hydride with Sodium tert-Butoxide as the Base for Oxygen Alkylation"; Organic Process Research & Development, 3, 53-55, 1999.

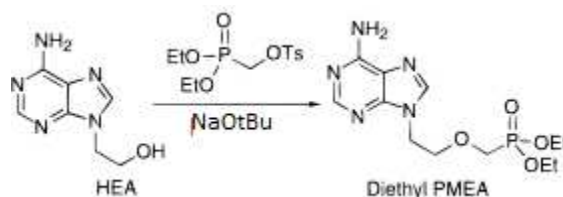


Figura 7: Síntese de PMEA com t-butóxido de sódio

Schultze *et al* (1998) divulgaram trabalho de obtenção de PMPA a partir da reação de 9-(2-hidroxiopropil)adenina (8a) e p-toluenossulfonilóxi-metifosfonato protegido (12) e t-butóxido de lítio¹⁷.

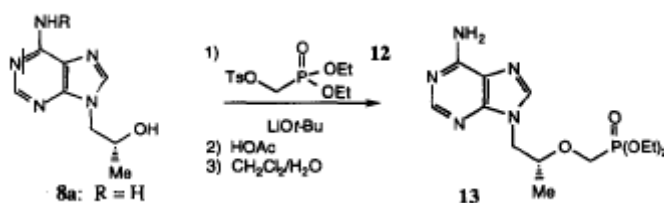


Figura 8: Síntese de PMPA com t-butóxido de lítio

Para um técnico no assunto é lógico que a simples troca do alcóxido não caracteriza inventividade no processo, já que diferentes alcóxidos já foram utilizados obtendo-se o mesmo produto desejado. Ademais, o requerente não demonstra uma comparação entre o uso de outros alcóxidos ou mesmo outros métodos sintéticos que comprovem que a metodologia reivindicada apresente alguma melhoria no processo de obtenção do PMPA ou PMEA e que, portanto, resolva um problema técnico descrito no estado da técnica.

De acordo com as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, publicadas pelo INPI, são três as etapas empregadas para determinar se uma invenção reivindicada é óbvia quando em comparação com o estado da técnica: 1) determinar o estado da técnica mais próximo; 2) determinar as características distintas da invenção e/ou o problema

17- Lisa M. Schultze *et al*, **Practical Synthesis of the anti-HIV Drug, PMPA**; Tetrahedron Letters 39, 1853-1856, 1998.

técnico de fato solucionado pela invenção; e 3) determinar se a invenção é ou não óbvia para um técnico no assunto.

Deste modo, baseando-se nas condições exigidas para determinar a atividade inventiva de uma invenção afirma-se que **não há atividade inventiva no pedido de patente PI0112646-6**. Assim como, o pedido de patente em questão não apresenta **suficiência descritiva nas reivindicações requeridas**, como será demonstrado a seguir.

V. ANTERIORIDADES QUE COMPROVAM AUSÊNCIA DE REQUISITOS DE PATENTEABILIDADE DO PI0112646-6

D1 - Chin; C. M.; Ferreira, E. I. “O processo de latenciação no planejamento de fármacos” Química Nova, 22(1) (1999).

D2 - Robert J. Jones, R. J.; Bischofberger, N. “Minireview: nucleotide prodrugs” Antiviral Research 27, 1-17, (1995).

D3 - Balzarini, J.; Cahard, D. e et al; “Marked Inhibitory Activity of Masked Aryloxy Aminoacyl Phosphoramidate Derivatives of Dideoxynucleoside Analogues Against Visna Virus Infection; Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology: 17, 4, 296-302 (1998).

D4 - Krisr, J.P.; Stella, V.J.; “Prodrugs of phosphates, phosphonates, and Phosphinates”; Advanced Drug Delivery Reviews, 19, 287-310, (1996).

D5 - Balzarini, J.; Karlsson, A. et al; “Mechanism of anti-HIV action of masked alaninyl d4T-MP derivatives”; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93, 7295-7299, (1996).

D6 - McGuigan, C. et al; “Phosphoramidate derivatives of AZT as inhibitors of HIV: studies on the carboxyl terminus” Antiviral Chemistry & Chemotherapy 4(2), 97-101, (1993).

D7 - US5.977.089 - “Antiviral phosphonmethoxy nucleotide analogs having increased oral bioavailability” – data de depósito: 02/11/1999; depositante: Gilead Sciences, Inc. (US);

D8 - Lima, V. L. E; “Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem”; Química nova, 20(6), 657-663, (1997).

D9 - Barreiro, E.J.; Ferreira, V.F.; Costa, P.R.R.; “Substâncias enantiomericamente puras (sep): a questão dos fármacos quirais”; Química Nova, 20(6), 647-656, (1997).

D10 - PI9811045-4 - Composição de análogo de nucleotídeo e processo de síntese – data de depósito 23/07/1998 - inventor: John D. Munger, Jr / John C. Rohloff / Lisa M. Schultze; depositante: Gilead Sciences, Inc. (US) – Indeferimento publicado em 26/08/2008;

D11 - Schultze, L. M. et al – “Practical synthesis of the anti-HIV drug, PMPA”; Tetrahedron Letters, 39, 4, 1853-1856, (1998).

D12 - Richard H. Yu et al, “Process Optimization in the Synthesis of 9-[2-(Diethylphosphonmethoxy) ethyladenine: Replacement of Sodium Hydride with Sodium tert-Butoxide as the Base for Oxygen Alkylation”; Organic Process Research & Development, 3, 53–55, 1999.

VI. ANÁLISE DAS REIVINDICAÇÕES CONSTANTES NO PEDIDO DE PATENTE E ARGUMENTOS PARA SEU INDEFERIMENTO.

Originalmente o pedido de patente **PI0112646-6** apresentou um quadro reivindicatório com 33 reivindicações, entretanto, um novo quadro reivindicatório com 35 reivindicações e modificações no relatório descritivo foram requeridas através de petição. O requerente declara que no novo quadro reivindicatório foram inseridas duas novas reivindicações 25 e 26, sendo estas idênticas às reivindicações 23 e 24, exceto

pelo fato de que elas proveem o enriquecimento diasteromérico da maneira à apresentada na reivindicação 22.

Resumidamente, pode-se dividir as reivindicações do pedido de patente **PI0112646-6** por tipo de proteção desejada (Tabela 1):

TIPO DE PROTEÇÃO	REIVINDICAÇÃO	DETALHAMENTO
Processo	1 a 18	Método de seleção de pró-droga
	31-35	Método de síntese
Produto	19-26	TAF
Formulação	27-29	Composição
Uso	30	Método terapêutico

Como a seguir será exposto, nenhuma das reivindicações devem ser concedidas pelo INPI, por estarem em desacordo com a legislação pertinente no que diz respeito aos artigos 8º, 13 e 25.

a) Reivindicações de nº 1 a 18 – Método de seleção de pró-droga

Nas reivindicações de número 1 (principal) a 18 são apresentadas reivindicações de método de seleção de pró-droga. A reivindicação 1 assim dispõe:

1. Método de avaliação para identificar uma pró-droga de análogo de nucleotídeo de metoxifosfonato conferindo a atividade realçada em um tecido alvo. Caracterizado pelo fato de que compreende: (a) fornecer pelo menos uma das referidas pró-drogas; (b) selecionar pelo menos um tecido alvo terapêutico e pelo menos um tecido não-alvo; (c) administrar a pró-droga ao tecido alvo e ao referido pelo menos um tecido não- alvo; (d) determinar a atividade antiviral relativa conferida pela pró-droga nos tecidos na etapa (c).

A análise da **reivindicação 1** demonstrou que a mesma se refere a um método de seleção de pró-droga, que é conhecido por um técnico no assunto como **processo de latenciação (D1)**.

Segundo Chin *et al* (1999) (D1), o processo de latenciação consiste na transformação do fármaco em forma de transporte inativo, *in vivo*, mediante reação química ou enzimática, que **libera a porção ativa no local de ação ou próximo dele**.

Ademais, o apresentado pelo requerente no relatório descritivo (página 7, linha 28 e página 8, linha 1-5) confirma tratar-se de um processo de latenciação, conforme transcrito abaixo.

Pró-drogas adequadas para uso no método de avaliação desta invenção são descritas na patente U.S.5.798.340. Entretanto, qualquer pró-droga que é potencialmente acreditada ser capaz de ser convertida, *in vivo*, sem células de tecido alvo à droga origem de análogo de nucleotídeo de metoxifosfonato livre, por exemplo, **seja hidrólise, oxidação, ou outra transformação covalente resultante da exposição aos tecidos biológicos, é adequada para usar no método da invenção**.

O autor (D1) destaca que **o processo de latenciação tornou-se uma das principais ferramentas contra os maiores desafios da ciência na atualidade: a aids e o câncer**.

Como é do entendimento de um técnico no assunto, de modo geral, o processo de **latenciação** permite o **aprimoramento das propriedades dos fármacos a partir da obtenção de uma pró-droga deste**. Um exemplo clássico do uso do processo da latenciação foi realizado por Hoffmann, em 1989, quando transformou ácido salicílico em ácido acetilsalicílico, diminuindo seus efeitos colaterais.

Conforme descrito em **D1**, pró-drogas podem promover a melhoria da atividade terapêutica por **aumento de biodisponibilidade, diminuição da toxicidade,**

prolongamento da ação ou aumento da seletividade. Pró-drogas clássicas são menos ativas *per se* ou inativas quando comparadas à molécula matriz e devem sofrer reação hidrolítica (química ou enzimática) para liberar a porção ativa.

Cabe ressaltar que **é claro para um técnico no assunto que aumentar a seletividade do fármaco pelo seu sítio de ação diminuindo sua toxicidade é uma das funções mais importantes desempenhadas pela latênciação (D1).** Este fato foi comprovado por Jones *et al* (1995) (D2), que descreveram que a utilização de pró-drogas de nucleotídeos pode aumentar a absorção oral, *in vivo*, assim como alterar a seletividade e reduzir a toxicidade.

Ademais, Balzarini *et al* (1998), em D3, descreveram o estudo da atividade de pró-drogas de fosforamidato de inibidores de transcriptase reversa de HIV contra a replicação do vírus visna em células do plexo coroide de ovelhas. Essas pró-drogas pertenciam à classe de 2',3'-dideoxynucleosídeos (AZT, d4T, ddC, ddA, dd4 e 3TC). Devido à estabilidade dos mesmos no soro das ovelhas, o modelo pôde ser considerado útil para investigar a eficácia antirretroviral, *in vivo*, destes compostos (Figura 9).

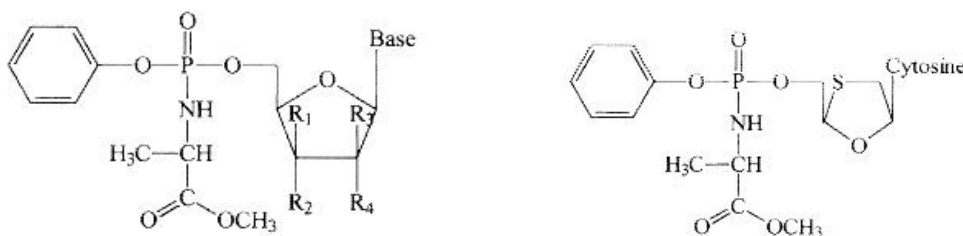
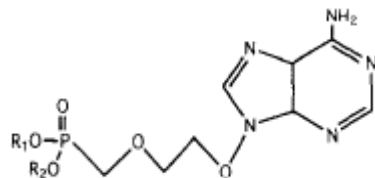


Figura 9: Pró-drogas de fosforamidato inibidores de transcriptase reversa de HIV

Em relação à mudança na biodisponibilidade a partir da obtenção de pró-drogas, Krise & Stella (1996) (D4) descreveram um aumento de 50% na biodisponibilidade da pró-droga éster arilo (mono- e di-) de 9-[2-(fosfonometoxi)etil]-adenina, em relação ao fármaco de origem, PMEAs.



9-[2-(Phosphonomethoxy)ethoxy]adenine ($R_1, R_2 = H$)

Figura 10: PMEa

A atividade antiviral é caracterizada como anti-HIV ou anti-HBV (reivindicação 4), assim como a pró-droga é de PMPA ou PMEa (reivindicação 5). **Um técnico no assunto sabe que o PMPA, ou tenofovir, apresenta atividade anti-HIV e anti-HBV; e que o PMEa, ou adefovir, apresenta atividade anti-HIV.** Portanto, uma pró-droga de cada um deles liberará a porção ativa no alvo desejado, o que torna estas **reivindicações desprovidas de inventividade, já que são óbvias para um técnico no assunto.**

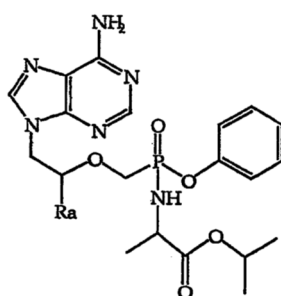
A partir do exposto, pode-se afirmar que o método reivindicado nas reivindicações de 1 a 18 **não apresenta atividade inventiva**, portanto, não atende ao artigo 13 da lei 7.929/96 - LPI.

Ademais, verifica-se que **as reivindicações carecem de suficiência descritiva** (art. 24 da LPI) **bem como de clareza e precisão** (art. 25 da LPI), uma vez que grande parte das reivindicações contém expressões vagas e demasiadamente amplas para serem privilegiáveis como “a pró-droga é administrada ao animal”, “éster de arila” e “amidato de aminoácido”. De acordo com as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente do INPI, não podem ser empregados termos que acarretem em indefinição da matéria a ser protegida.

Diante de todo o exposto, as reivindicações de nº 1 a 18 não merecem ser acolhidas, uma vez que não possuem atividade inventiva e suficiência descritiva, violando assim os artigos 8º, 13 e 25 da LPI.

b) Reivindicações 19-26 – Composto

As reivindicações referentes ao composto caracterizado, inicialmente, pela estrutura (1) (**reivindicação 19**), referem-se a pró-drogas de tenofovir ($R=CH_3$) ou adefovir ($R=H$), assim como composições quiralmente enriquecidas deste, seus sais, sua base livre e solvatos destes.



(1)

Figura 11: Composto 1

Entretanto, é nítida a ausência de inventividade do pedido de patente de acordo como o estado da técnica como se pretende demonstrar.

Segundo o descrito em D4 a obtenção de pró-drogas é a estratégia utilizada para superar dificuldades que fármacos contendo grupos fosfato, fosfonato e fosfinato apresentam (Figura 12), como o aumento da polaridade que dificulta a difusão passiva pela membrana celular. Os grupos fosfato, fosfonato e fosfinato são classificados de acordo com o número de oxigênios ligados ao átomo de fósforo.

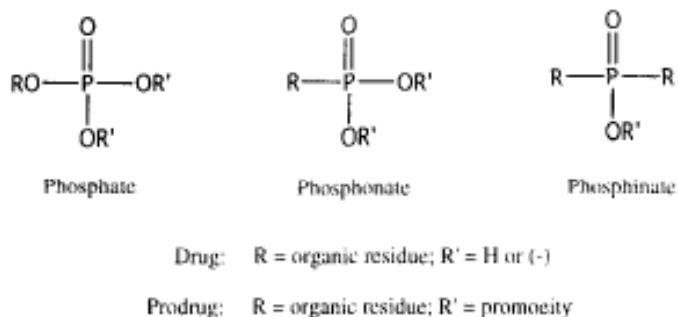


Figura 12: Grupos fosfato, fosfonato e fosfinato

A obtenção de pró-drogas de ésteres neutros (R' = O-R, onde R pode ser alquila ou arila) tem como um dos objetivos a **diminuição da polaridade, aumentando a lipofilicidade da molécula do fármaco, assim permitindo a permeabilidade através das células e tecidos** (D4).

Algumas pró-drogas de derivados arilfosforamidatos de nucleosídeos já utilizados na terapia anti-HIV têm sido descritos:

Derivados da estavudina (d4T) foram descritos por Balzarini *et al* em 1996 (D5) (Figura 13), destacando-se o composto So324 que apresenta atividade anti-HIV frente as células humanas CEM, MT4 superior ao d4T. O metabólito “alaninyl d4T-MP” parece atuar como um depósito intra e extracelular de d4T.

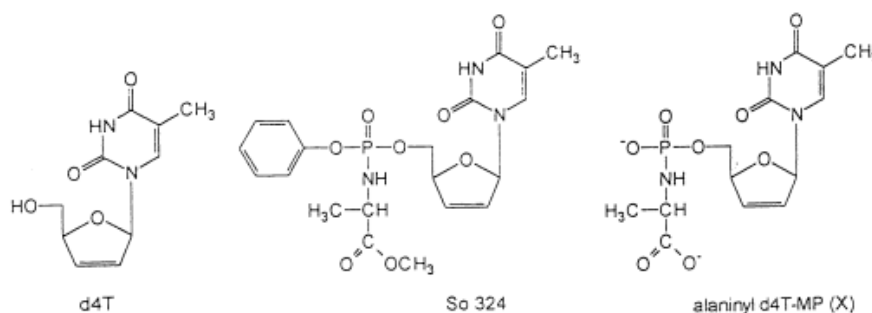


Figura 13: Derivados arilfosfoamidatos da estavudina – d4T

Derivados de fosforamidatos do AZT foram sintetizados por McGuigan *et al* em 1993 (D6) (Figura 14) e apresentaram pronunciada atividade frente ao vírus HIV. Segundo o autor, a presença de dois diastereômeros, razão 1:1, resulta do centro quiral do fósforo.

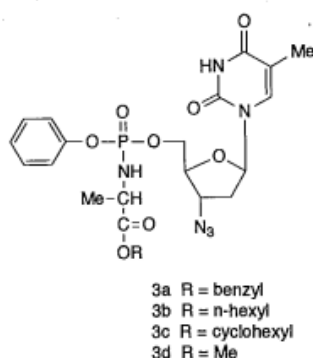


Figura 14: Derivados fosforamidatos do AZT

O derivado bis(fenil)PMEA, descrito por Shaw *et al* (1997) (D7), demonstrou estabilidade seis vezes superior, no plasma de ratos, em relação a outros derivados de PMEa (Figura 15).

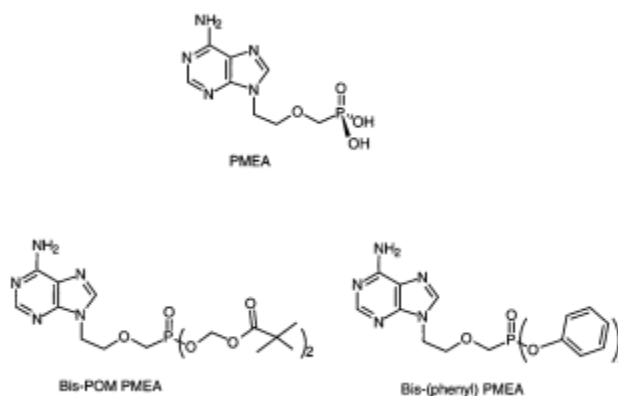


Figura 15: Derivado bis(fenil)PMEA

Observa-se, nos exemplos apresentados - todos de anterioridades, que os reagentes (éster de aminoácido e fenol) utilizados para a obtenção das pró-drogas são

os mesmos empregados para a obtenção dos compostos reivindicados no pedido de patente em questão (**PI0112646-6**). Além disso, segundo D4, uma revisão de 1996, a obtenção de pró-drogas de fármacos contendo grupos fosfonatos para melhorar as propriedades farmacológicas já é amplamente descrita no estado da técnica.

Este fato fica evidente quando se observa o estudo¹⁸ realizado por De Clercq *et al*, intitulado “Synthesis and Evaluation of Novel Amidate Prodrugs of PMEA and PMPA”, publicado no periódico *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (recebido em 20/11/2000, revisado em 14/02/2001 e aceito para publicação em 22/02/2001) que demonstra claramente que um técnico no assunto a partir das informações obtidas no estado da técnica seria capaz de desenvolver derivados arilfosfoamidas, como os apresentados no pedido de patente **PI0112646-6** objetos do presente subsídio.

Segundo os autores, novas pró-drogas de amidato de PMEA e PMPA foram sintetizadas e testadas *in vitro* quanto à sua atividade antiviral, segundo o esquema reacional apresentado na Figura 16.

18- De Clercq, E. *et al*, “Synthesis and Evaluation of Novel Amidate Prodrugs of PMEA and PMPA” *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 11 (**April 2001**) 1053–1056

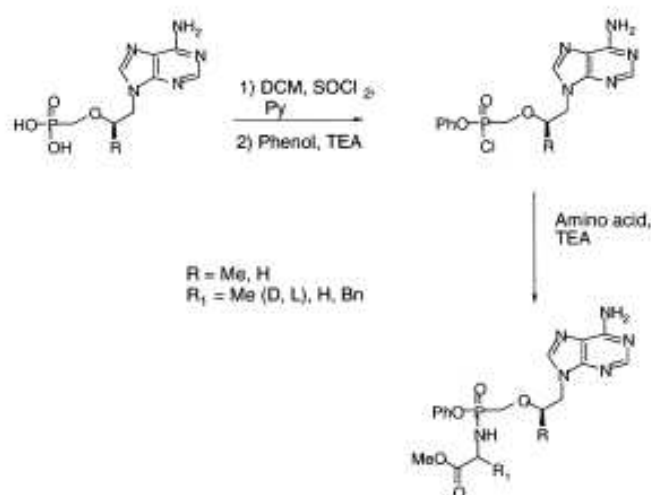
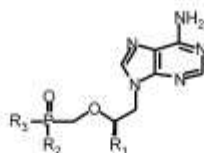


Figure 3. Synthetic route.

Figura 16: Esquema reacional apresentado por De Clercq *et al* (2001)

Com a finalidade de melhorar a absorção celular de derivados nucleosídeos acíclicos fosfonatos foram sintetizadas pró-drogas de PMEa E PMPa que apresentam grupos lipofílicos (R2 e R3) ligado a porção fosfonato (Figura 17).



Comps	R ₁	R ₂	R ₃
1	CH ₃	OH	OH
2	H	OH	OH
3	H	POM-O	POM-O
4	CH ₃	POC-O	POC-O
5	CH ₃	L-Ala-Me-ester	PhO
6	CH ₃	Gly-Me-ester	PhO
7	CH ₃	D-Ala-Me-ester	PhO
8	CH ₃	L-Phe-Me-ester	pCl-PhO
9'	CH ₃	L-Ala-Me-ester	pCl-PhO
10	CH ₃	PhO	PhO
11	H	L-Ala-Me-ester	PhO
12	H	Gly-Me-ester	PhO
13	H	D-Ala-Me-ester	PhO

*±PMPA

Figure 1. Amide prodrugs of PMEa/PMPa.

Figura 17: Pró-drogas de compostos amidatos de PMEa/PMPa

De acordo com os resultados apresentados, o **composto 5** revelou uma potência antiviral significativamente melhorada em comparação com o PMPA (Figura 18). Demais estudos enzimáticos e relações estrutura-atividade indicam que o mecanismo de degradação de tais pró-drogas pode ser igual ao descrito para os triésteres fosforamidato de análogos de PMPA e PMEA.

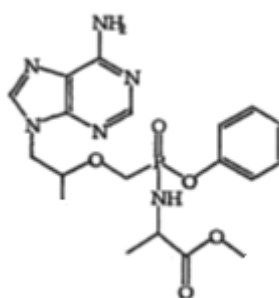


Figura 18: Pró-droga de PMPA sintetizado por De Clercq *et al* (2001) – D13

Outro fato que merece destaque é que De Clercq *et al* (2001) citam, na referência 9, que o estudo realizado foi feito de maneira independente ao estudo publicado por Lee *et al* (2000) no XIV Internacional Roundtable on Nucleosides, Nucleotides and their Biological Applications (Figura 19).

9. Lee, W. A.; He, G. X.; Eisenberg, E. J.; Cihlar, T.; Chapman, H. XIV International Roundtable on Nucleosides, Nucleotides and their Biological Applications (San Francisco, September 10-14, 2000), abstract 53, reports independent contemporaneous work in this area.

Figura 19: Referência citada por De Clercq *et al* (2001) – D13

Pode-se observar que cinco inventores do pedido de patente **PI0112646-6** são os autores do *abstract* apresentado (Figura 20).

(22) Data do Depósito:	20/07/2001		
(43) Data da Publicação:	24/06/2003		
(47) Data da Concessão:	-		
(30) Prioridade Unionista:	(33) País: ESTADOS UNIDOS	(31) Número: 60/220,021	(32) Data: 21/07/2000
(51) Classificação - IntCL:	C07H 21/00		
(54) Título:	PRÓ-DROGAS DE ANÁLOGOS DE NUCLEOTÍDEO DE FOSFONATO E MÉTODOS PARA SELECIONAR E PREPARAR AS MESMAS "PRÓ-DROGAS DE ANÁLOGOS DE NUCLEOTÍDEO DE FOSFONATO E MÉTODOS PARA SELECIONAR E PREPARAR AS MESMAS". A presente invenção refere-se a método que é fornecido para avaliar pró-drogas de análogos de nucleotídeo de metoxifosfonato para identificar pró-drogas seletivamente alvejando tecidos desejados com atividade antiviral ou antitumor.		
(57) Resumo:	Este método tem induzido à identificação de novos éster-amidatos misturados de PMPA para terapia retroviral ou hepnaviral, incluindo compostos de estrutura (5a) tendo grupos substituintes como aqui definido. Composições destes compostos em excipientes farmacologicamente aceitáveis e seu uso em terapia e profilaxia são fornecidas. Também fornecido é um método para o uso de alcóxido de magnésio para a preparação de materiais de partida e compostos para uso aqui.		
(71) Nome do Depositante:	Gilead Sciences, INC. (US)		
(72) Nome do Inventor:	Mark W. Becker / Harlan H. Chapman / Tomas Cihlar / Eugene J. Eisenberg / Gong-Xin He / Michael R. Kernan / William A. Lee / Ernest J. Prisbe / John C. Rohloff / Mark L. Sparacino		
(74) Nome do Procurador:	Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira		
(85) Início da Fase Nacional:	21/01/2003		
(86) PCT Número:	US0123104 Data:20/07/2001		
(87) W.O. Número:	02/08241 Data: 31/01/2002		

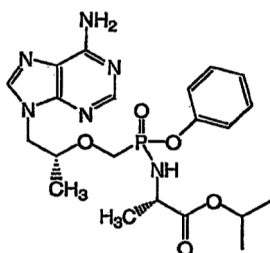
Figura 20: Inventores do PI 0112646-6

O estudo de De Clercq *et al* (2001) não pode ser utilizado como anterioridade devido ao artigo 16 da LPI que afirma:

Art. 16 - Ao pedido de patente depositado em país que mantenha acordo com o Brasil ou em organização internacional, que produza efeito de depósito nacional, será assegurado direito de prioridade nos prazos estabelecidos no acordo, não sendo o depósito invalidado nem prejudicado por fatos ocorridos nesses prazos.

Entretanto, ficou evidente que um técnico no assunto seria capaz de propor tais compostos, portanto, não há inventividade nas reivindicações apresentadas.

A **reivindicação 20** caracteriza o composto segundo a estrutura 2 (Figura 21), seus diastereômeros enriquecidos, sais, bases livres e solvatos.



(2)

Figura 21: Estrutura 2 - reivindicação 20

Observa-se que a estrutura 2 é uma pró-droga do (R)- PMPA, o tenofovir. **Como é do conhecimento de um técnico no assunto, o estereoisômero (R)-PMPA é mais ativo que o (S)-PMPA.** A patente US5.977.089 (D7 – 1999), para qual não existe pedido de patente correspondente depositado no Brasil, reivindica a substância (R)-bis(POC)PMPA, que é bem mais ativa que o sua correspondente (S). **Então utilizar a estereoquímica da droga de origem é óbvio, pois a liberação da droga ativa, no alvo biológico, é realizada após a biotransformação da pró-droga.**

O enriquecimento diastereoisomérico também não apresenta atividade inventiva, já que **é óbvio para um técnico no assunto que fármacos quirais têm em sua estrutura um ou mais átomos com orientação tridimensional muito bem definida.** A modificação dessa orientação pode levar à diminuição do efeito biológico, a sua total supressão ou ao aparecimento de um efeito biológico adverso (D8 e D9 - 1997).

Cabe aqui mencionar que os diastereoisômeros por não apresentarem, em geral, a mesma energia interna, podem apresentar propriedades químicas e físicas diferentes: ponto de fusão, ponto de ebulição, momento dipolar (μ), solubilidade, índice de refração (α_D): em sinal e magnitude, velocidade de reação. Os diastereoisômeros, diferentemente dos enantiômeros, podem ser facilmente identificados pelos métodos espectroscópicos usuais: difração de raios X, infravermelho, ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas, permitindo, assim, determinar a configuração relativa destes estereoisômeros. O mesmo pode-se dizer para os métodos de separação,

nos quais os processos comuns de cromatografia ou cristalização fracionada permitem uma boa separação dos diastereoisômeros (D8).

Deste modo, a distinção dos estereoisômeros levando à purificação e ao enriquecimento de diastereoisômeros para a **realização da avaliação da pró-droga não é uma atividade inventiva**.

Ademais, observa-se que o relatório descritivo (páginas 7 a 9), assim como o exemplo 3 (A, B, C e D) (página 29, 30, 31 e 32) não são claros, portanto, não atendem ao requisito da suficiência descritiva apresentado no artigo 24 da LPI.

Desta forma, as **reivindicações 19 e 20** não podem ser concedidas por não atenderem os artigos 8º, 11, 13 e 24 da LPI.

A **reivindicação 21** apresenta fórmulas Markush (estruturas 3 e 4 – Figura 22), que definem a estereoquímica do átomo de fósforo, sendo que o composto 3 é diastereomericamente enriquecido e livre da estrutura 4.

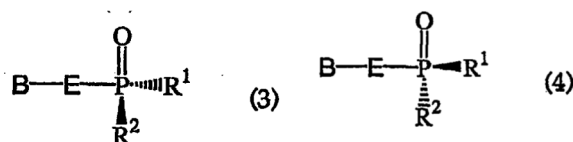


Figura 22: Diastereômero (3) e (4)

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 patente¹⁹

¹⁹- 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.

Segundo as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, em relação à avaliação da atividade:

Na avaliação de atividade inventiva de uma Fórmula Markush deve ser verificada se ela decorre de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica. Os compostos definidos na nova fórmula Markush apresentarão atividade inventiva se, baseado nos conhecimentos contidos no estado da técnica, um técnico no assunto não seria motivado a realizar as modificações estruturais propostas. Nos casos em que o estado da técnica apresentar matéria muito semelhante à pleiteada, os compostos pleiteados apresentarão atividade inventiva se houver um efeito técnico inesperado advindo da modificação estrutural dos mesmos.

Como é do conhecimento de um técnico no assunto os compostos de fósforo são quirais se os quatro substituintes forem diferentes e os enantiômeros puderem ser separados facilmente²⁰. Dessa forma, **não há inventividade na reivindicação 21**.

Ademais, no relatório descritivo (página 3, linhas 5 a 15) não há uma explicação clara e persuasiva sobre um efeito técnico inesperado obtido quando forneceu compostos diastereoisômero enriquecidos o que caracteriza **falta de suficiência descritiva**, tanto do relatório descritivo, quanto da reivindicação 21, **impedindo sua concessão**.

A **reivindicação 22** se restringe à base heterocíclica, mas também apresenta fórmulas Markush. **Assim como na reivindicação 21, a reivindicação 22 não apresenta atividade inventiva o que não permite sua concessão**. A reivindicação caracteriza o composto 5a como sendo diastereisomericamente enriquecido e livre de 5b. Como já afirmado anteriormente, o enriquecimento diastereomérico é lógico para um técnico no assunto, que sabe que a existência de enzimas e receptores estereoespecíficos no organismo conduz às características biológicas diferentes para as estruturas quirais. O

20- Gonsalves e colaboradores. “Estereoquímica” – Coimbra University Press, 2011, página 40.

resultado desta ação estereosseletiva pelos receptores proteicos é devido a uma ocupação preferencial de um sítio receptor por um dos diastereoisômeros. Como consequência direta teremos as mais diversas respostas biológicas para os estereoisômeros (D8) (Figura 23).

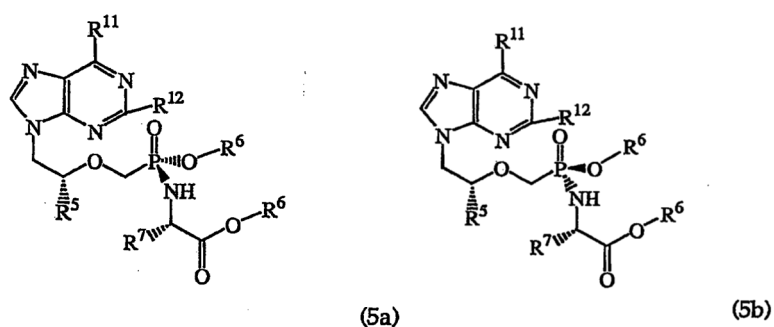


Figura 23: Compostos 5a e 5b.

A **reivindicação 23** reivindica o composto 6 e a **reivindicação 25** reivindica o composto 6a, equivalente ao composto 6, diastereomericamente enriquecido livre do diastereoisômero (6b), seus sais e solvatos (Figura 24).

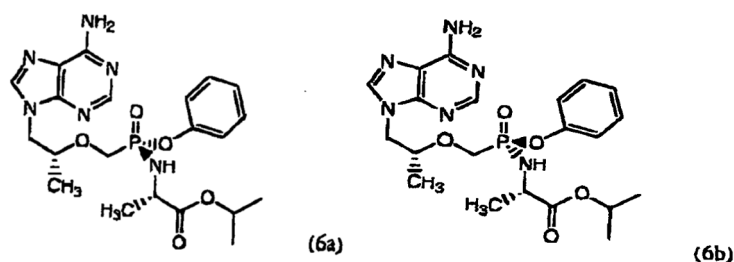


Figura 24: Compostos 6a e 6b

É claro, a partir de o exposto no presente subsídio, que **as reivindicações 23 e 25 não podem ser concedidas por falta de inventividade e suficiência descritiva**, e, portanto, não atenderem aos requisitos dos artigos 8, 13, 24 e 25.

As reivindicações 24 e 26 reivindicam o **sal de fumarato da pró-droga de tenofovir alafenamida** (Figura 25). A reivindicação 26 reivindica o composto 7a diastereomericamente enriquecido livre de 7b. Como já foi elucidado, **este fato não é novidade para um técnico no assunto**.

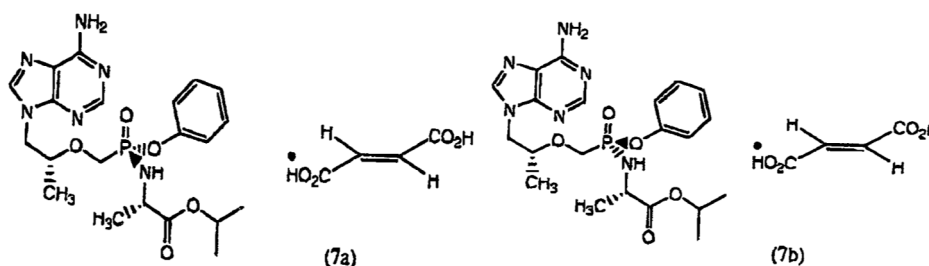


Figura 25: Sal de fumarato de tenofovir alafenamida - TAF

A reação de compostos biologicamente ativos com ácidos orgânicos e inorgânicos, como ácido clorídrico, acético, sulfúrico e fumárico, para formar sais estáveis que contribuem no aumento da biodisponibilidade da substância ativa é amplamente descrita na literatura e, conseqüentemente, **óbvia para um técnico no assunto**.

Conforme já apresentado no subsídio ao exame do pedido de patente **PI9811045-4** (D10 -1998), referente ao **fumarato de tenofovir desoproxil**⁶, desde 1963 já está descrito publicamente como são obtidos sais de compostos a partir da reação com ácidos inorgânicos e orgânicos. Os seguintes documentos de patentes referentes a sais de fumarato de substâncias farmacologicamente ativas são dados como exemplos:

- a. Clemastine Fumarate (GB942.152), publicada em 20/11/1963;
- b. Ketotifen Fumarate (DE2.111.071 / US3.682.930), publicada em 09/03/1971 e 08/08/1972;
- c. Formoterol Fumarate (DE2.305.092 / US3.994.974), publicada em 02/02/1973 e 30/11/1976;
- d. Bisoprolol Fumarate (BE859.425 / US4.258.062), publicada em 06/04/1978 e 24/03/1981;



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



- e. Emedastine Difumarate (EP79.545 / US4.430.343), publicada em 25/05/1983 e 07/02/1984;
- f. Quetiapine Fumarate (EP240.228 / US4.879.288), publicada em 07/10/1987 e 07/11/1989;
- g. Ibutilide Fumarate (EP164.865 / US5.155.268), publicada em 18/12/1985 e 13/10/1992.

Ademais, o próprio **fumarato de tenofovir desoproxila** foi reivindicado nas seguintes patentes:

1) Patente Nº US4.808.716. Prioridade: País: CS (Czechoslovakia) N.º: 3017-85 Data: 25/04/1985 Data de Publicação: 28/02/1989 Depositante: CESKOSLOVENSKA AKADEMIC VED Título: 9-(phosphonylmethoxyalkyl) adenines, the method of preparation and utilization thereof - (sem correspondente no Brasil).

2) Pedido de Patente Nº: WO9403467 Prioridade: País: US Data: 05/08/92 N.º: 07/925,610 Depósito PCT: Data: 04/08/93 N.º: PCT/US93/07360 Data de publicação: 17/02/94 Depositante: INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND BIOCHEMISTRY OF THE ACADEMY OF SCIENCE OF THE CZECH REPUBLIC (CZ); REGA STICHTING(BE); GILEAD SCIENCES INC (US); Título: Antiretroviral enantiomeric nucleotide analogs - (sem correspondente no Brasil).

3) Pedido de Patente Nº: **US 5.922.695** Depósito US: N.º: 08/900,746 Data: 25/07/1997 Pedido Provisório US: Data: 26/07/1996 N.º: 60/022, 708 Data de Publicação: 12/07/1999 Depositante: GILEAD SCIENCES, INC. Título: Antiviral phosphonmethoxy nucleotide analogs having increased oral bioavailability - (sem correspondente no Brasil).

Cabe ressaltar que o **PI9811045-4** (D10 – 1998) foi indeferido, como já dito anteriormente no presente subsídio. Dentre os argumentos utilizados pelos

examinadores do INPI para o seu indeferimento está a **falta de inventividade da reação entre o bis(POC)PMPA com ácido fumárico;**

Desta forma, tendo-se como base o exposto, o deferimento das reivindicações 24 e 26 apresentadas no PI 0112644-6, é inadmissível já que são desprovidas de atividade inventiva, portanto, não são merecedoras de proteção.

Sintetizando, as reivindicações 19 a 26 não podem ser privilegiadas por não estarem de acordo como os requisitos de patenteabilidade preconizados pela lei 9.279/96 – Lei da Propriedade Industrial.

c) Reivindicações 27 a 29 – Composição

A **reivindicação 27** reivindica composição com quaisquer um dos compostos reivindicados nas reivindicações 19 a 26, como apresentado:

27. Composição, caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido em quaisquer das reivindicações 19 a 26 e um excipiente farmacologicamente eficaz.

A reivindicação apresentada não se fundamenta no relatório descritivo, já que não apresenta exemplos de composições contendo tais compostos. Ademais segundo Correa (2007) recomenda, em publicação chancelada pela OMS – Organização Mundial da Saúde, que as composições devem ser consideradas sem atividade inventiva.

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)²¹.

Interessante notar que a **reivindicação 28** caracteriza o excipiente como sendo um gel e a **reivindicação 29** caracteriza a composição como sendo adequada para administração tópica, mas em nenhuma parte do relatório descritivo observa-se o uso para administração tópica. Os exemplos 10 e 11 (páginas 43 a 49 do relatório descritivo) descrevem o estudo farmacocinético e de biodistribuição de GS-7340, o TAF, a partir de **administração oral** a cães *Beagle*.

Deste modo, as reivindicações 27 a 29 não devem ser recepcionadas por não atenderem os requisitos de atividade inventiva (artigos 8 e 13) e suficiência descritiva devido falta de clareza no texto do relatório descritivo e nas reivindicações (artigos 24 e 25).

d) Reivindicação 30 – Método terapêutico

A **reivindicação 30** é apresentada como:

30. Método para terapia antiviral ou profilaxia, caracterizado pelo fato de que compreende administrar um composto como definido em quaisquer reivindicações 19 a 26 em uma quantidade terapêuticamente ou profilaticamente eficaz em um indivíduo em necessidade de tal terapia ou profilaxia.

21- 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 – acessado em 10/03/2016.

Ressalta-se que esta reivindicação se refere à proteção de **método terapêutico** e, como tal, **não é patenteável** de acordo com o art.10, VII, da LPI. Além do mais, método terapêutico não atende ao artigo 15 da LPI já que **não é suscetível de aplicação industrial**.

Destaca-se que a reivindicação 30 também não está de acordo com o artigo 24 da LPI, por **carecer de suficiência descritiva**, assim como não atende ao art. 25 da LPI, por **não descrever de modo claro e preciso o objeto da proteção**.

Portanto, a reivindicação 30 não pode ser concedida por não atender aos artigos 10(VII), 15, 24 e 25 da LPI.

e) Reivindicações 31 a 35 – Método de síntese

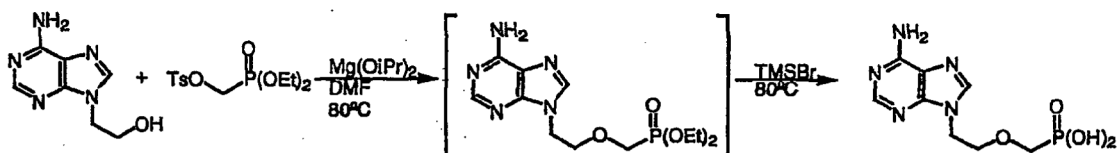
A **reivindicação 31** compreende:

31. Método para uso do alcóxido de magnésio, caracterizado pelo fato de que compreende reagir 9-(2-hidroxopropil)adenina (HPA) ou 9-(2-hidroxietil)adenina (HEA), alcóxido de magnésio, e p-toluenossulfoniloximetilfosfonato protegido.

Como já mencionado no presente subsídio, baseando-se nas condições exigidas para determinar a atividade inventiva de uma invenção, não há atividade inventiva no pedido de patente **PI 0112646-6**, baseando-se nas anterioridades D11 e D12.

Os exemplos 1a e 1b, páginas 23 e 24 do relatório descritivo, apresentam a metodologia sintética de isolamento do PMEa e do PMPa (Figura 26).

1a – página 23 do relatório descritivo – isolamento do PMEA



1b – página 24 do relatório descritivo – isolamento do PMPA

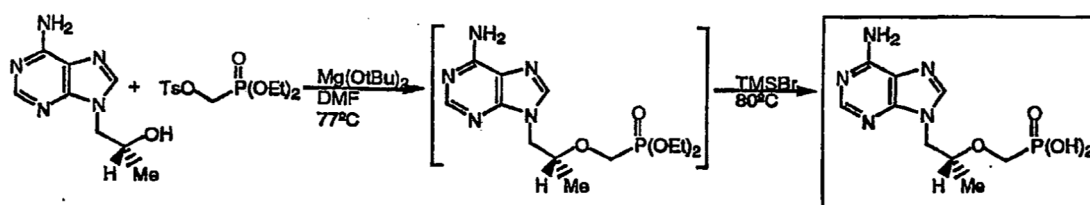


Figura 26: Método de síntese proposto no PI 0112646-6

A comparação desta metodologia com processos descritos no estado da técnica mostra que o método reivindicado **não apresenta atividade inventiva**.

Como exemplo, Schultze *et al* (1998) (D11) descrevem a obtenção de PMPA em grande escala utilizando o alcóxido de lítio e os demais reagentes (p-toluenossulfoiloximetilfosfonato de dietila e o bromotrimetilsilano) na etapa de desproteção. Esses reagentes são os mesmos utilizados no método apresentado no PI0112646-6, objeto deste subsídio (Figura 27).

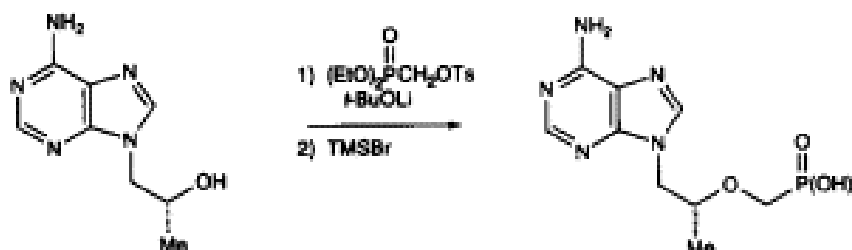


Figura 27: Obtenção de PMPA

A **reivindicação 32 não apresenta inventividade**, já que é lógico para um técnico no assunto que PMPA ou PMEAs serão recuperados pelo método reivindicado já que reagentes utilizados são os mesmos já empregados no estado da técnica só sendo modificado do alcóxido, sem justificativa técnica plausível para tal.

A **reivindicação 33** não deve ser concedida por não **apresentar atividade inventiva** já que o reagente p-toluenossulfoiloximetilfosfonato de dietila já é utilizado no estado da técnica para obtenção de PMPA e PMEAs nas anterioridades apresentadas no presente subsídio.

Assim sendo, as reivindicações relacionadas a método de síntese (31 a 35) não apresentam atividade inventiva e suficiência descritiva. Portanto, não atendem aos requisitos de patenteabilidade preconizados nos artigos 8, 13, 24 e 25 da LPI.

III - DO PEDIDO

Em conclusão, **o pedido de patente PI 0112646-6 deve ser indeferido**. Como acima exposto, todas as reivindicações descumprem, por um motivo ou outro, os requisitos e exigências estipulados pela LPI.

Ademais, a importância do composto tenofovir, em domínio público no Brasil, na terapia antirretroviral e no tratamento de pacientes com hepatite B crônica, deve ser destacada e ser um estímulo para o indeferimento de pedidos de patentes que possam estar sendo utilizados como meio de extensão do monopólio e, conseqüentemente, impedir o desenvolvimento de genéricos, doses fixas combinadas e a diminuição do custo do tratamento prejudicando, assim, milhares de pacientes.

Diante de todo o exposto, as organizações autoras requerem o **INDEFERIMENTO** do pedido de patente **PI0112646-6** intitulado **“Pró-drogas de análogos de nucleotídeo de fosfonato e métodos para selecionar e preparar as mesmas”**, uma vez que contraria

frontalmente os requisitos de patenteabilidade e demais exigências estipuladas pela Lei da Propriedade Industrial.

Nestes termos,

Pede Deferimento.

Rio de Janeiro, 13 de abril de 2016



Marcela Fogaça Vieira
OAB/SP 252.930

Carolinne Thays Scopel
CRF/RJ 20.318

Marilia dos Santos Costa
CRQ/RJ 3.111.439

Lista de documentos anexos:

- Doc. 01 – Estatuto Social da ABIA
- Doc. 02 – Ata de eleição de Diretoria da ABIA
- Doc. 03 – Estatuto Social do GIV
- Doc. 04 – Ata de eleição de Diretoria do GIV
- Doc. 05 – Estatuto Social do GRAB
- Doc. 06 – Ata de eleição de Diretoria do GRAB
- Doc. 07 – Estatuto Social da RNP+MA
- Doc. 08 – Ata de eleição de Diretoria da RNP+MA
- Doc. 09 – Estatuto Social da UAEM
- Doc. 10 – Ata de eleição de Diretoria da UAEM
- Doc. 11 – Procuração da ABIA
- Doc. 12 – Procuração do GIV
- Doc. 13 – Procuração do GRAB
- Doc. 14 – Procuração da RNP+MA
- Doc. 15 – Procuração da UAEM

ANEXO I - Chin; C. M.; Ferreira, E. I. “O processo de latenciação no planejamento de fármacos” Química Nova, 22(1) 1999.

ANEXO II - Robert J. Jones, R. J.; Bischofberger, N. “Minireview: nucleotide prodrugs” Antiviral Research 27, 1-17, 1995.

ANEXO III - Balzarini, J.; Cahard, D. e et al; “Marked Inhibitory Activity of Masked Aryloxy Aminoacyl Phosphoramidate Derivatives of Dideoxynucleoside Analogues Against Visna Virus Infection; Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology: 17, 4, 296-302, 1998.

ANEXO IV - Krisr, J.P.; Stella, V.J.; “Prodrugs of phosphates, phosphonates, and Phosphinates”; Advanced Drug Delivery Reviews, 19, 287-310, 1996.

ANEXO V - Balzarini, J.; Karlsson, A. et al; “Mechanism of anti-HIV action of masked alaninyl d4T-MP derivatives”; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93, 7295-7299, 1996.

ANEXO VI - McGuigan, C. et al; “Phosphoramidate derivatives of AZT as inhibitors of HIV: studies on the carboxyl terminus” *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 4(2), 97-101, 1993.

ANEXO VII - US5.977.089 - “Antiviral phosphonmethoxy nucleotide analogs having increased oral bioavailability” – data de depósito: 02/11/1999; depositante: Gilead Sciences, Inc. (US).

ANEXO VIII - Lima, V. L. E; “Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem”; *Química nova*, 20(6), 657-663, 1997.

ANEXO IX - Barreiro, E.J.; Ferreira, V.F.; Costa, P.R.R.; “Substâncias enantiomericamente puras (sep): a questão dos fármacos quirais”; *Química Nova*, 20(6), 647-656, 1997.

ANEXO X - Schultze, L. M. et al. “Practical synthesis of the anti-HIV drug, PMPA”; *Tetrahedron Letters*, 39, 4, 1853-1856, 1998.

ANEXO XI - Richard H. Yu et al, “Process Optimization in the Synthesis of 9-[2-(Diethylphosphonmethoxy) ethyladenine: Replacement of Sodium Hydride with Sodium tert-Butoxide as the Base for Oxygen Alkylation”; *Organic Process Research & Development*, 3, 53–55, 1999.