

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



N.º DO PEDIDO: PI0410846-9

DATA DE DEPÓSITO: 21/04/2004

DATA DE ENTRADA NA FASE NACIONAL NO BRASIL: 30/11/2005

DEPÓSITO PCT: N.º PCT/US2004/012472 DATA: 21/04/2004

PRIORIDADE: País: US N.º: 60/474,368 Data: 30/05/2003

DEPOSITANTE: **Gilead Pharmasset LLC**

NÚMEROS DE PEDIDOS DIVIDIDOS: PI0419345-8

PI0419344-0

PI0419343-1

PI0419342-3

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

Ilmo. Sr. Diretor de Patentes

1

O **INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS** (FARMANGUINHOS), Unidade da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), órgão vinculado ao Ministério da Saúde, inscrito no CNPJ sob o n.º 33781055/0049-80, com sede à Av. Comandante Guarany, 447 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - CEP: 22775-903, vem, perante V. S^a., consoante lhe faculta o artigo 31 da Lei n.º 9.279/96, apresentar

SUBSÍDIO AO EXAME

à pretensão da empresa **GILEAD PHARMASSET LLC**, consubstanciada através do pedido de patente de invenção **PI0410846-9**, depositado junto ao INPI em 21/04/2004,

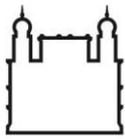


Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

Av. Comandante Guarany 447 Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903

Tel/Fax: (5521) 3348-5050 / HTTP://www.far.fiocruz.br



utilizando para isso o Sistema PCT, com base no mencionado artigo, pelos fatos e fundamentos que passa a expor.

I. PRELIMINARMENTE

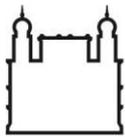
Através da presente petição apresenta-se **Subsídio ao Exame Técnico** ao pedido de patente **PI0410846-9**, com base no Artigo 31 da Lei da Propriedade Industrial, LPI 9.279/96, o qual preceitua:

Art. 31º - 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.

2

Logo, são apresentados documentos e esclarecimentos que comprovam que o presente pedido **PI0410846-9 não é passível de patenteabilidade** pois não apresenta **NOVIDADE** e **ATIVIDADE INVENTIVA**, ou seja, requisitos necessários para a concessão de patente, de acordo com o Art. 8º da LPI 9.279/96, ou seja:

*Art. 8º - É patenteável a invenção que atenda aos requisitos de **novidade, atividade inventiva** e aplicação industrial.*



II. HISTÓRICO DAS ALTERAÇÕES REALIZADAS NO PEDIDO DE PATENTE PI0410846-9

II.1. PETIÇÕES APRESENTADAS PELO DEPOSITANTE AO PI0410846-9

O pedido de patente **PI0410846-9** foi depositado no INPI, em 21/04/2004, tendo como depositante a sociedade norte-americana Pharmasset, INC., a qual utilizou o Tratado de Cooperação em matéria de Patentes (PCT), para realizar o depósito do pedido de patente internacional **PCT/US2004/012472**.

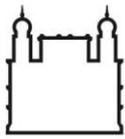
3

Na ocasião do depósito do pedido **PI0410846-9**, através da petição 020050139056 de 30/11/2005, foi requerida a prioridade unionista dos EUA, nº 60/474,368, depositado em 30/05/2003, e publicado sob o número **US20050009737**, intitulado "Modified fluorinated nucleoside analogues", apresentando 126 reivindicações.

Ressalta-se que na petição de depósito do pedido **PI0410846-9**, não foi apresentado o relatório descritivo, somente foram apresentadas 126 reivindicações e 1 folha de resumo, compreendendo um total de 129 folhas, e a invenção intitulada "Compostos, composições e usos para o tratamento de uma infecção por flaviviridade".

Em 23/01/2006, através da petição 020060009373, foram apresentadas um total de 148 folhas, sendo que dessas, 122





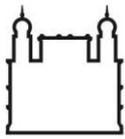
folhas de relatório descritivo e 4 folhas de desenhos, com a finalidade de completar o pedido **PI0410846-9**. Nessa petição também foi apresentado o documento de cessão do inventor Jeremy Clark para a empresa Pharmasset, LTD, com 13 folhas.

Através da petição 020070050057, de 19/04/2007, a depositante do pedido **PI0410846-9** apresenta 2 folhas, páginas 27 e 47, de modificação do relatório descritivo e 131 folhas de modificação de reivindicações, alterando o quadro reivindicatório para um total de 130 reivindicações, a fim de melhor definir a matéria reivindicada.

Em 24/04/2007, através da petição 020070051845, o depositante do pedido **PI0410846-9** requereu ao INPI exame de 130 reivindicações.

4

Em 23/01/2012, através da petição 020120005531, apresentada ao **PI0410846-9** a requerente solicitou modificações do relatório descritivo (1 folha - página 1 do relatório descritivo), reivindicações (5 folhas - com 19 reivindicações) e resumo (1 folha), com o objetivo de restringir a matéria inicialmente pleiteada. Na ocasião, a requerente solicitou que o título do pedido de patente passasse a ser "Nucleosídeo, composição farmacêutica, método de síntese do nucleosídeo e composição lipossomal". Conforme informado pela depositante do **PI0410846-9** as alterações do quadro reivindicatório foram executadas com o objetivo de retirar a alegação de dupla proteção da matéria reivindicada, a qual culminou no arquivamento do pedido dividido **PI0419342-3**, conforme despacho publicado sob o código 11.12, na RPI 2133, de 12 de novembro de 2011.



Através da petição 020120094953, de 08/10/2012, a requerente solicita alteração de nome do depositante do pedido **PI0410846-9** de "PHARMASSET, INC." para "**GILEAD PHARMASSET LLC**". Na RPI 2211, de 21/05/2013, com código de despacho 25.4, foi publicado o deferimento de alteração de nome pelo INPI.

Em 08/10/2015, através da petição 860150232689, a requerente apresentou no **PI0410846-9** modificações nas reivindicações (total de 16 reivindicações) com escopo de proteção mais restrito que o quadro reivindicatório anterior, bem como novas páginas 1 do relatório descritivo e do resumo com o título devidamente harmonizado com a matéria ora reivindicada.

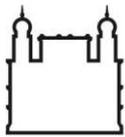
Em 20/05/2016, através da petição 870160021605, o depositante do **PI0410846-9** apresenta novo quadro reivindicatório (total de 13 reivindicações) com escopo de proteção mais restrito que aquele apresentado anteriormente e novas folhas 1 do relatório descritivo e resumo.

5

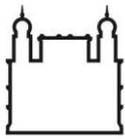
II.2. RESUMO DAS PETIÇÕES APRESENTADAS PELO DEPOSITANTE AO PI0410846-9

Apresenta-se, resumidamente, o Quadro I, onde encontram-se listadas as principais alterações do **PI0410846-9**, bem como a data das petições, o nome do depositante, o número da petição e o título do pedido de patente.



**Quadro 1 - Resumo das petições apresentadas ao
PI0410846-9.**

Data/ Depositante	Petição	Título	Alterações
30/11/2005/ Pharmasset, INC	020050139056	Compostos, composições e usos para o tratamento de uma infecção por <i>Flaviviridae</i>	126 reivs.
23/01/2006 Pharmasset, INC	020060009373	Compostos, composições e usos para o tratamento de uma infecção por <i>Flaviviridae</i>	Novo relatório descritivo
19/04/2007 Pharmasset, INC	020070050057	Compostos, composições e usos para o tratamento de uma infecção por <i>Flaviviridae</i>	130 reivs.
24/04/2007 Pharmasset, INC	020070051845	Compostos, composições e usos para o tratamento de uma infecção por <i>Flaviviridae</i>	Solicitação de exame de 130 reivs.
23/01/2012 Gilead Pharmasset LLC	020120005531	Nucleosídeo, composição farmacêutica, método de síntese do nucleosídeo e composição lipossomal	19 reivs.
08/10/2012 Gilead Pharmasset LLC	020120094953	Nucleosídeo, composição farmacêutica, método de síntese do nucleosídeo e composição lipossomal	19 reivs.
08/10/2015 Gilead Pharmasset LLC	860150232689	Nucleosídeo e seu método de síntese	16 reivs
20/05/2016 Gilead Pharmasset LLC	870160021605	Nucleosídeo e seu método de síntese e composição farmacêutica	13 reivs



Em todas as petições, onde foram realizadas alterações, o depositante esclarece que não houve aumento da proteção inicialmente solicitada no **PI0410846-9**.

Apesar das alterações no pedido de patente estarem previstas em lei, e dentro do inicialmente revelado, destaca-se que as alterações realizadas no **PI0410846-9** chamam a atenção tanto pela quantidade, ou seja, foram realizadas 5 alterações de quadro reivindicatório, bem como pelas modificações radicais pois o **PI0410846-9** apresentava 126 reivindicações por ocasião do depósito sendo que na última alteração o quadro reivindicatório passou a apresentar apenas 13 reivindicações.

Portanto, na análise para a apresentação do subsídio ao exame ao **PI0410846-9**, foram consideradas as 13 reivindicações apresentadas na petição nº 870160021605, de 20/05/2016.

7

Com base nas alterações apresentadas ao **PI0410846-9**, faz-se o seguinte questionamento, **seria permitido ao depositante realizar tais alterações, apesar de estarem dentro do inicialmente requerido?**

III. DO MEDICAMENTO SOFOSBUVIR

As hepatites virais são provocadas por diferentes vírus hepatotrópicos, com características epidemiológicas,



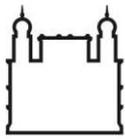
clínicas e laboratoriais distintas. Os tipos de vírus de hepatites mais prevalentes são: A, B, C, D e E. As hepatites virais apresentam um impacto na saúde pública em todo o mundo, acarretando em perda na qualidade de vida dos pacientes e demandando esforços para o fortalecimento da promoção à saúde, da vigilância, da prevenção e do controle desses agravos (BRASIL, 2016) (ANEXO I).

Desde o ano de 1998, as hepatites passaram a ser doenças de notificação compulsória no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Entre 1999 e 2015 foram notificados 515 mil casos confirmados de hepatites virais no Brasil, dos quais 30% são referentes à hepatite C. Apesar da obrigatoriedade de notificação no sistema de informação em saúde, foi detectada subnotificação de 33,4% nos casos de hepatite C em 2014, o que reforça a magnitude das hepatites virais, e, especificamente da hepatite C, como uma questão de saúde pública (BRASIL, 2016) (ANEXO I).

8

A hepatite C afeta mais de 185 milhões de pessoas no mundo. Estima-se que existam entre 1,4 e 1,7 milhões de pessoas com hepatite C no Brasil, em grande parte dos casos desconhece-se o diagnóstico, a forma como ocorreu a transmissão e de que existe tratamento para a doença. O vírus da hepatite C (HCV) é da família *Flaviviridae*, cuja transmissão ocorre majoritariamente por via parenteral, também pode ser transmitido via sexual e por transmissão vertical (BRASIL, 2015) (ANEXO II).

A evolução da doença é silenciosa, os sinais e sintomas são manifestados em fases mais avançadas, além dos casos em que a doença é assintomática. O diagnóstico geralmente



acontece décadas após o contágio. A agressão hepática causada pela infecção pelo vírus leva à descompensação hepática, alterações sistêmicas e hipertensão portal, evoluindo com ascite, varizes esofágicas e encefalopatia hepática. Sem tratamento adequado, a infecção crônica em 60% a 85% dos casos, causando fibrose hepática, cirrose, câncer e óbito em fases mais avançadas. Os danos hepáticos associados à infecção crônica pelo HCV reforçam a necessidade de identificar precocemente a doença e tratar os pacientes com risco de complicações para diminuir a morbimortalidade relacionadas a essa infecção (BRASIL, 2015) (ANEXO II).

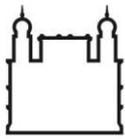
O número de óbitos decorrentes da infecção por hepatite C vem aumentando ao longo dos anos no Brasil. De 2000 a 2014 foram identificados mais de 56 mil óbitos associados às hepatites virais, dos quais 75,2% eram referentes ao tipo C, configurando a maior causa de morte entre as hepatites virais (BRASIL, 2016) (ANEXO I).

9

Os objetivos do tratamento contra hepatite C são a erradicação do vírus, aumento da expectativa e da qualidade de vida do paciente, a diminuição da incidência de complicações hepáticas e a redução da transmissão do vírus (BRASIL, 2016) (ANEXO I).

O tratamento da hepatite C era feito inicialmente com interferon alfa 2a e 2b em monoterapia e depois em terapia dupla com ribavirina. Contudo, os problemas de adesão, a alta toxicidade, os efeitos adversos e a baixa taxa de cura prejudicavam que os objetivos do tratamento fossem alcançados. Com o surgimento dos antivirais de ação direta (AAD) de primeira geração (boceprevir e telaprevir),





utilizados em combinação com interferon e ribavirina, houve redução do tempo de tratamento e aumento das taxas de cura para até 85%.

A partir de 2013, novos AAD foram lançados no mercado, alguns deles são: sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir e combinações como sofosbuvir + ledispavir. Esses novos AAD apresentaram taxa de cura acima de 90% e podem ser utilizados sem interferon e ribavirina, diminuindo os efeitos colaterais severos e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

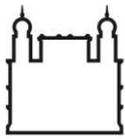
Com os avanços da terapêutica, usando critérios de segurança, melhor posologia, menor custo, abrangência dos pacientes tratados e melhora da efetividade, as novas recomendações de tratamento da hepatite C passaram a substituir os ADD de primeira geração pelos novos medicamentos.

10

O sofosbuvir consiste um análogo nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV, o simeprevir é um inibidor de protease de segunda geração e o daclatasvir é um inibidor de NS5A. Esses medicamentos atuam diretamente no vírus da hepatite C e interrompem sua replicação para o tratamento da hepatite C.

Em abril de 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) (World Health Organization - WHO) publicou a 19ª Lista Modelo de Medicamentos Essenciais. Essa lista, que é atualizada a cada dois anos, apresenta as necessidades medicamentosas mínimas para um sistema de saúde, com os medicamentos mais eficazes, seguros e custo-efetivos para as condições





prioritárias. Sendo que, as condições prioritárias são selecionadas com base na relevância de saúde pública atual e futura, além da segurança e custo-efetividade potencial dos tratamentos (WHO, 2015) (ANEXO III).

Nessa atualização da Lista de Medicamentos Essenciais, foram incluídos 16 novos medicamentos, entre eles os antivirais contra a hepatite C. Baseado nas evidências mais atuais, os AAD passam a ser recomendados em combinações terapêuticas com medicamentos de diferentes classes para o tratamento da hepatite C (WHO, 2015).

No Brasil, no novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C, foi descontinuado o uso dos AAD de primeira geração para serem adicionados os novos AAD. A terapia com os novos AAD está indicada para pacientes não tratados anteriormente com daclastavir, simeprevir ou sofosbuvir, com resultado de exames indicando fibrose hepática avançada (metavir F3 ou F4) ou outra condição específica, por exemplo, coinfeção com HIV, manifestações extra-hepáticas ou evidências sugestivas de aumento do comprometimento hepático (BRASIL, 2015) (ANEXO II).

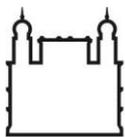
11

IV. OBJETO DA INVENÇÃO DO PEDIDO DE PATENTE

PI0410846-9

O objeto da invenção analisado no presente **Subsídio ao Exame Técnico** compreende aquele descrito no quadro reivindicatório anexado ao **PI0410846-9** em 20/05/2016,

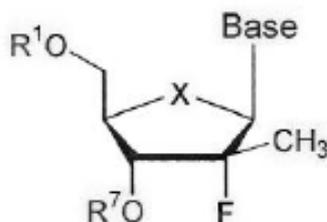




através da petição 870160021605, apresentando 13 reivindicações.

O **PI0410846-9** reivindica "Nucleosídeo ou o sal farmacologicamente aceitável" nas reivindicações 1 a 6, "Método de síntese do nucleosídeo" nas reivindicações 7 e 8 e "Composição farmacêutica" nas reivindicações 9 a 13.

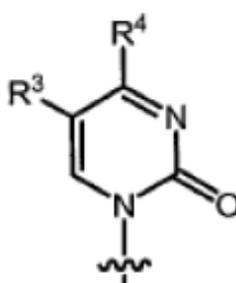
O presente pedido **PI0410846-9** compreende um Nucleosídeo ou seu sal farmacologicamente aceitável caracterizado por ser o (2'R)-2'-desoxi-2'-flúor-2'-C-metil nucleosídeo (β -D ou β -L) da estrutura:



12

em que

a "Base" é uma base de pirimidina representada pela fórmula:

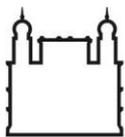


onde X é O;

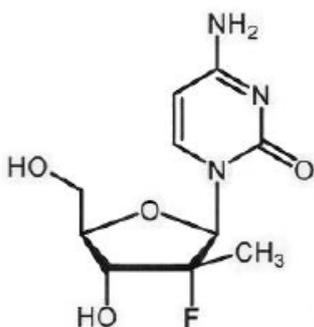
R¹ e R⁷ são independentemente H, um monofosfato, um difosfato ou um trifosfato; e,

R³ é H e,

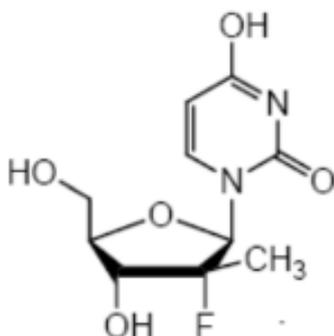
R⁴ é NH₂ ou OH.



Particularmente, o composto reivindicado pode ser o (2'R)-2'-desoxi-2'-flúor-2'-C-metil nucleosídeo (β -D) das fórmulas:

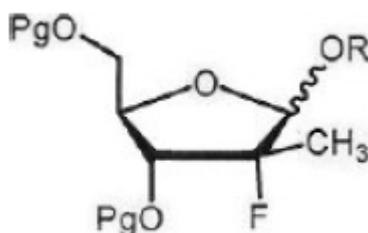


ou



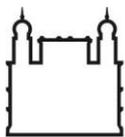
13

O Método de Síntese do nucleosídeo reivindicado no presente pedido compreende a glicosilação da pirimidina com um composto que apresenta a seguinte estrutura:



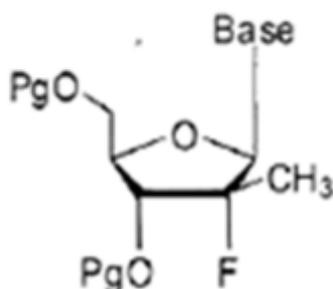
onde





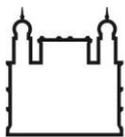
R é um C₁-C₄ alquil inferior, acil, benzoil ou mesil;
Pg é selecionado dentre C(O)-C₁-C₁₀ alquil, C(O)fenil, C(O)bifenil, C(O)naftil, CH₂-C₁-C₁₀ alquil, CH₂-C₁-C₁₀ alquenil, CH₂-fenil, CH₂-bifenil, CH₂-naftil, CH₂O-C₁-C₁₀ alquil, CH₂O-fenil, CH₂O-bifenil, CH₂O-naftil, SO₂-C₁-C₁₀ alquil, SO₂-fenil, SO₂-bifenil, SO₂-naftil, tercbutildimetilsilil, terc-butildifenilsilil, ou ambos os Pg's podem se juntar para formar um 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropil disiloxanilideno).

O pedido de patente também reivindica um Método de síntese do nucleosídeo compreendendo a desproteção seletiva de um 3'-OPg ou 5'-OPg de um composto que apresenta a seguinte estrutura:



14

em que cada Pg é independentemente um grupo protetor selecionado dentre C(O)-C₁-C₁₀ alquil, C(O)fenil, C(O)bifenil, C(O)naftil, CH₃, CH₂-C₁-C₁₀ alquil, CH₂-C₁-C₁₀ alquenil, CH₂-fenil, CH₂-bifenil, CH₂-naftil, CH₂O-C₁-C₁₀ alquil, CH₂O-fenil, CH₂O-bifenil, CH₂O-naftil, SO₂-C₁-C₁₀ alquil, SO₂-fenil, SO₂-bifenil, SO₂-naftil, tercbutildimetilsilil, terc-butildifenilsilil, ou ambos os Pg's podem juntos formar um 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).



A composição farmacêutica reivindicada é caracterizada pelo fato de compreender um nucleosídeo ou seu sal farmacêuticamente aceitável e um veículo farmacêuticamente aceitável.

**V. DA FALTA DE NOVIDADE DAS
REIVINDICAÇÕES 1 A 6 DO PI0410846-9**

Realizando-se busca no estado da técnica foram encontrados diversos documentos de patente publicados anteriormente à data de prioridade do pedido de patente **PI0410846-9**, que comprovam a **FALTA DE NOVIDADE DA INVENÇÃO REQUERIDA NO PRESENTE PEDIDO**, dentre elas destaca-se:

15

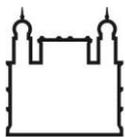
D1 - WO2001090121, publicado em 29/11/2001, depositado por Novirio Pharmaceuticals Limited e Universita Degli Studi Di Cagliari.

D2 - WO2001/92282, publicado em 06/12/2001, depositado por Novirio Pharmaceuticals Limited e Universita Degli Studi Di Cagliari.

D3 - WO2002/057425, publicado em 25/07/2002, depositado por Merch & Co, Inc. e Isis Pharmaceuticals, Inc.

Os pedidos de patente **D1**, **D2** e **D3** antecipam a publicação da matéria revelada em **PI0410846-9** pois possuem data de publicação anterior a **30 de maio de 2003**, que é a data de prioridade do pedido de patente em questão.





Referência - WO2001090121 - D1

O pedido de patente WO2001090121 (**D1**), publicado em 29/11/2001, tem como correspondente o pedido de patente brasileiro de número PI0111127-2, publicado em 24/06/2003. D1 visa a proteção de compostos, métodos e composições para o tratamento da hepatite C, em seu quadro reivindicatório, solicita proteção para a seguinte matéria:

Reivindicações 1 a 27 - Compostos

Reivindicações 28 a 78 - Composições farmacêuticas

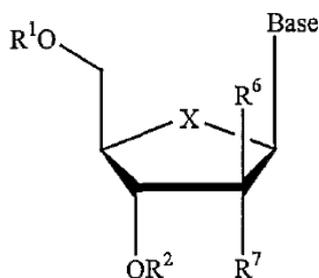
Reivindicações 79 a 129 - Método de tratamento ou profilaxia

Reivindicações 130 a 180 - Uso de um composto

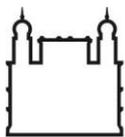
16

D1 ensina na folha 13 que a oitava forma de realização da invenção é proporcionado um composto de Fórmulas X, XI e XII, ou seu sal ou prodroga farmacêuticamente aceitável.

Selecionando-se o composto de fórmula XI, da oitava forma de realização, bem como os radicais empregados na fórmula, tem-se que:



(XI)



A "**Base**" na fórmula compreende purina ou **pirimidina**

X compreende **O**, S, SO₂ ou CH₂

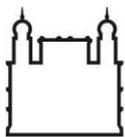
R¹ e R² compreendem, independentemente **H**; **fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato)**, ou um pró-fármaco de fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior); alquil (incluindo alquil inferior); éster sulfonato incluindo alquil ou aril alquil sulfonil e incluindo metanossulfonila benzil, em que o grupo fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, tal como descrito na definição de arilo; um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; um colesterol; ou outro grupo de saída aceitável farmacologicamente o qual quando administrado in vivo, é capaz de proporcionar um composto em que R¹ e R² são, independentemente H ou fosfato.

17

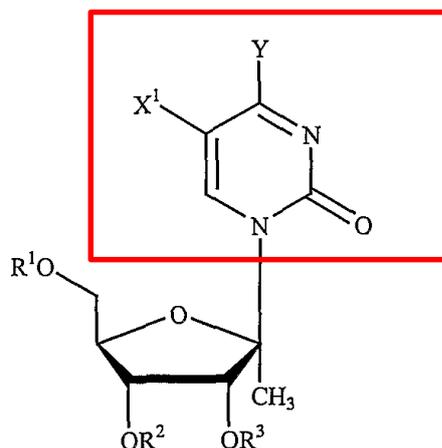
R⁶ compreende hidrogênio, hidroxila, alquil (incluindo alquil inferior), azida, ciano, alquenil, alquinil, Br-vinil, -C(O)O (alquil inferior), -O (acil), -O (acil inferior), -O (alquil), -O (alquil inferior), -O (alquenil), cloro, bromo, **flúor**, iodo, NO₂, NH₂, -NH (alquil inferior), -NH (acil), -N (alquil inferior)₂, -N (acil)₂.

R⁷ compreende hidrogênio, OR³, hidroxila, **alquil (incluindo alquil inferior)**, azida, ciano, alquenil, alquinil, Br-vinil, -C(O)O(alquil), -O(acil), -O(inferior acil), -O(alquil), -O(alquil inferior), -O(alquenil), cloro, bromo, iodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), -N(alquilo inferior)₂, -N (acilo)₂.





Em relação à pirimidina, descrita na página 89 a 93 de **D1**, apresenta a seguinte fórmula estrutural (no presente caso fórmula IV) e descreve os radicais, que encontram-se listados a seguir



(IV)

18

X₁ compreende **H**, F, Cl, Br, NH₂, SH

Y compreende H, **NH₂**, NH ciclopropil, NH metil, NH etil, NH acetil, **OH**, OMe, OEt, O-ciclopropil, O-acetil, SH, SMe, SEt, S-ciclopropil.

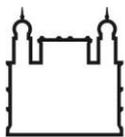
Referência - WO2001092282 - D2

O pedido de patente WO2001092282 (**D2**), publicado em 06/12/2001, correspondente aos pedidos de patente brasileiros PI0111195 e PI0111196, compreende composto, métodos e composições para o tratamento de flavivírus e pestivírus, onde solicita proteção para:

Reivindicações 1 a 27 - Composto

Reivindicações 28 a 78 - Composição farmacêutica



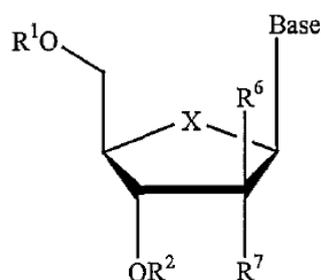


Reivindicações 79 a 129 - Método de tratamento ou profilaxia

Reivindicações 130 a 180 - Uso de um composto

D2 ensina na folha 9 que em uma oitava forma de realização da invenção é proporcionado um composto de Fórmulas X, XI e XII, ou seu sal ou prodroga farmaceuticamente aceitável.

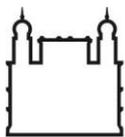
Selecionando-se o composto de fórmula XI, da oitava forma de realização, bem como os radicais tem-se que:



(XI)

A "Base" compreende purina ou pirimidina (ver folha 9 e 10) e X compreende O, S, SO₂ ou CH₂

R¹ e R² compreendem, independentemente H; fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-fármaco de fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior); alquil (incluindo alquil inferior); éster sulfonato incluindo alquil ou aril alquil sulfonil e incluindo metanossulfonila benzil, em que o grupo fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, tal como descrito na definição de aril; um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; um colesterol;



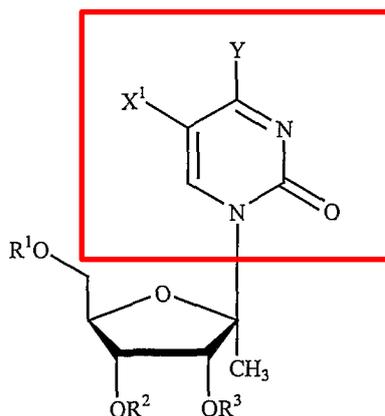
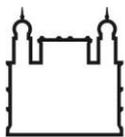
ou outro grupo de saída aceitável farmacologicamente o qual quando administrado *in vivo*, é capaz de proporcionar um composto em que R¹, R² e R³ são, independentemente H ou fosfato.

R⁶ compreende hidrogênio, hidroxila, alquil (incluindo alquil inferior), azida, ciano, alquênil, alquínil, Br-vinil, -C(O)O (alquil) -C(O)O (alquil inferior), -O (acil), -O (acil inferior), -O (alquil), -O (alquil inferior), -O (alquênil), cloro, bromo, **flúor**, iodo, NO₂, NH₂, -NH(alquil inferior), -NH(acil), -N(alquil inferior)₂, -N acil)₂.

R⁷ compreende hidrogênio, OR³, hidroxila, **alquil (incluindo alquil inferior)**, azida, ciano, alquênil, alquínil, Br-vinil, -C(O)O (alquil), -O (acil), -O (inferior acil), -O (alquil), -O (alquil inferior), -O (alquênil), cloro, bromo, iodo, NO₂, NH₂, -NH (alquilo inferior), -NH (acilo), -N (alquilo inferior)₂, -N (acilo)₂;

20

Em relação à pirimidina, a página 85 de **D2** apresenta a fórmula estrutural da pirimidina (no presente caso IV) e descreve os radicais, que encontram-se listados a seguir



(IV)

X¹ compreende H, F, Cl, Br, NH₂, SH

Y compreende H, NH₂, NH-ciclopropil, NH-metil, NH-etil, NH-acetil, OH, OMe, OEt, O-ciclopropil, O-acetil, SH, SMe, SEt, S-ciclopropil.

21

Referência - WO2002057425 - D3

O pedido de patente **WO2002057425 (D3)** publicado em 25/07/2002 é correspondente ao pedido brasileiro PI0206614-9, onde solicita proteção para:

Reivindicação 1 - Método de inibição

Reivindicações 2 a 24 - Método de tratamento

Reivindicações 25 a 28 - Composto

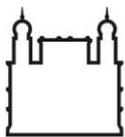
Reivindicações 29 a 33 - Composição farmacêutica

Reivindicações 34 e 35 - Método de inibição de HCV

Reivindicações 36 a 40 - Uso de um composto

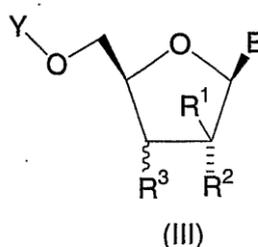
Reivindicações 41 - Composto





Esse pedido de patente (**D3**) reivindica derivados de nucleosídeos como inibidores da RNA polimerase viral e RNA-dependente para o tratamento de infecções por HCV. A **WO2002057425** antecipa a invenção reivindicada no pedido de patente **PI0410846-9** a que se refere esse subsídio porque é descrito o açúcar (ribose) ligado à base nitrogenada. Na fórmula a seguir está esquematizada a ribose na página 17 de **WO2002057425 (D3)**.

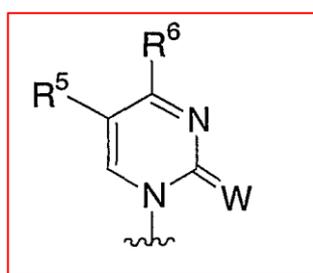
D3 ensina na folha 17 onde uma segunda forma de realização da invenção é representada pela fórmula (III).



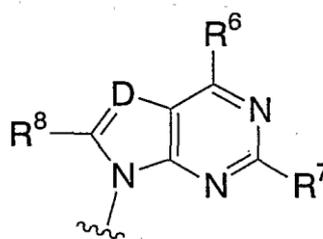
22

onde

B (Base) compreende um dos radicais (ver folha 19)

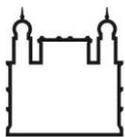


ou



Y é H, C₁₋₁₀ alquilcarbonil, P₃O₉H₄, P₂O₆H₃, ou P(O)R⁹R¹⁰

R¹ compreende hidrogênio, CF₃, ou C₁₋₄ alcil e um de R² e R³ é OH ou C₁₋₄ alcoxi e o outro R² e R³ é selecionado do grupo compreendendo hidrogênio, hidroxila, fluor, C₁₋₃ alcil



trifluorometil, C₁₋₈ alcilcarboniloxi, C₁₋₃ alcoxi, e amino;
ou

R² compreende hidrogênio, CF₃, ou C₁₋₄ alcil e um de R¹ e R³ é OH ou C₁₋₄ alcoxi e o outro R¹ e R³ é selecionado do grupo compreendendo hidrogênio, hidroxila, flúor, C₁₋₃ alcil, trifluorometil, C₁₋₈ alcilcarboniloxi, C₁₋₃ alcoxi, e amino;
ou,

R¹ e R² em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um sistema de anéis monocíclicos saturados de 3 a 6 membros contendo opcionalmente um heteroátomo selecionado de O, S e NC₀₋₄ alquilo;

R⁵ é H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alcenil, C₂₋₆ alcinil e C₁₋₄ alcilamino, CF₃ ou halogênio;

23

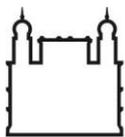
R⁶ é H, OH, SH, NH₂, C₁₋₄-alcilamino, di(C₁₋₄ alcil) amino, C₃₋₆ cicloalcilamino, halogêneo, C₁₋₄ alcil, C₁₋₄ alcoxi ou CF₃;

W é O ou S.

**V.1. CONCLUSÕES - FALTA DE NOVIDADE
REIVINDICAÇÕES 1 A 6 DO PI0410846-9**

O Quadro seguinte foi elaborado de modo a comparar os compostos reivindicados no pedido de patente **PI0410846-9** (**reivindicações 1 a 6**) com os compostos das referências **D1, D2 e D3**.

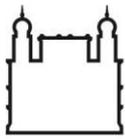




	Pedido de Patente PI0410846-9	Referências D1 e D2	Referência D3
Fórmula Estrutural			
Radicais	X é O;	X é O	O
	R ¹ e R ⁷ são independentemente H; monofosfato, difosfato ou trifosfato	R ¹ , R ² são independentemente H; fosfato (monofosfato, difosfato, trifosfato)	Y é H; P ₃ O ₉ H ₄ , P ₂ O ₆ H ₃ , ou P(O)R ⁹ R ¹⁰ R ³ é OH
	F	R ₆ é flúor	R ¹ é flúor
	CH ₃	R ₇ é alquil (incluindo alquil inferior)	R ² é C ₁₋₄ alquil
	Base compreende pirimidina 	Base compreende purina ou pirimidina 	Base compreende

Através do Quadro acima, verifica-se que os compostos reivindicados no pedido de patente **PI0410846-9** **NÃO**





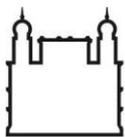
APRESENTAM NOVIDADE face ao estado da técnica uma vez que os mesmos já se encontram descritos nas referências **D1, D2 e D3**, as quais foram publicadas antes do depósito do pedido de patente prioritário do **PI0410846-9**.

Ou seja, a fórmula estrutural do composto do **PI0410846-9** é igual às descritas nas referências D1, D2 e D3 quando X é "O" (oxigênio), R¹ e R⁷ são independentemente H; monofosfato, difosfato ou trifosfato e ainda possui estão ligados no mesmo carbono o radical metila e flúor.

Além disso, ao comparar-se a Base do composto reivindicado no pedido PI0410846-9 com as referências **D1, D2 e D3** verifica-se que **a Base compreendendo pirimidina descrita no pedido PI0410846-9 também já havia sido descrita nas referências D1, D2 e D3.**

25

O Quadro a seguir compara as Bases de pirimidina da fórmula estrutural do composto reivindicado no **PI0410846-9** com as Bases ligadas à fórmula estrutural dos compostos descritos nas **referências D1, D2 e D3** e, conclui-se que, ao substituir-se os radicais nas Bases ("**pirimidina**") das fórmulas estruturais do **PI0410846-9** com as bases das referências, verifica-se que as mesmas já haviam sido publicadas antes da prioridade do pedido **PI0410846-9**.

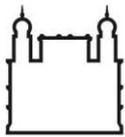


	PI0410846-9	D1, D2 e D3
Fórmula Estrutural		
Radicais	R ³ é H R ⁴ é NH ₂ ou OH	X ¹ é H Y é NH ₂ ou OH
		R ⁵ é H, R ⁶ é H, OH;

Diante do exposto verifica-se que as reivindicações que visam proteção para os compostos **não são novas face às referências D1, D2 e D3**, portanto, **as reivindicações 1 a 6 não apresentam o requisito de NOVIDADE necessário para a patenteabilidade da invenção do pedido de patente, de acordo com o Artigo 8º da LPI.**

As referências **D1, D2 e D3** descrevem compostos e derivados com substituintes monofosfato, difosfato e trifosfato, suas configurações estereoquímicas, sais e composições farmacêuticas. No pedido **PI0410846-9** as reivindicações 1 a 6 almejam proteger compostos com substituintes mono, di ou trifosfato. Além disso, é revelada a substituição 2'fluor-2'metil no anel de açúcar (páginas 19 e 20) bem como nas reivindicações 1 a 6 do **PI0410846-9**.





Todas as informações reveladas antes do pedido de patente prioritário ter sido depositado constituem o estado da técnica. Conceder uma patente que não apresente os requisitos de patenteabilidade tira do domínio público um conhecimento para ser apropriado individualmente pelo detentor da patente. A concessão da patente a uma invenção sem o cumprimento dos requisitos de patenteabilidade é ilegal, sendo passível de ser anulada.

A concessão de uma patente a uma invenção coloca em monopólio a produção e comercialização de medicamentos que deveriam estar acessíveis para a população que deles necessita. Com a situação de monopólio de um medicamento pela concessão ou expectativa de concessão da patente, os preços do mesmo deixam de ser determinados pelo custo de produção ou pela concorrência com outros produtores, e passa a ser definida pelo detentor da patente, a fim de assegurar os maiores retornos financeiros. A restrição do acesso ao medicamento, em função dos altos preços fixados pela empresa farmacêutica, faz com que o direito à saúde, constitucionalmente assegurado, seja violado.

27

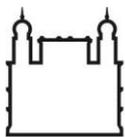
VI. DA FALTA DE ATIVIDADE INVENTIVA E

SUFICIÊNCIA DESCRITIVA

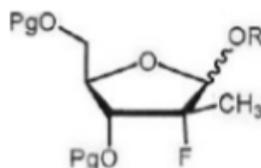
REIVINDICAÇÕES 7 E 8 DO PI0410846-9

De acordo com o Quadro Reivindicatório apresentado através da petição 870160021605, em 20/05/2016, as reivindicações 7 e 8 tratam de "Método de síntese do nucleosídeo", onde a Reivindicação 7 compreende:





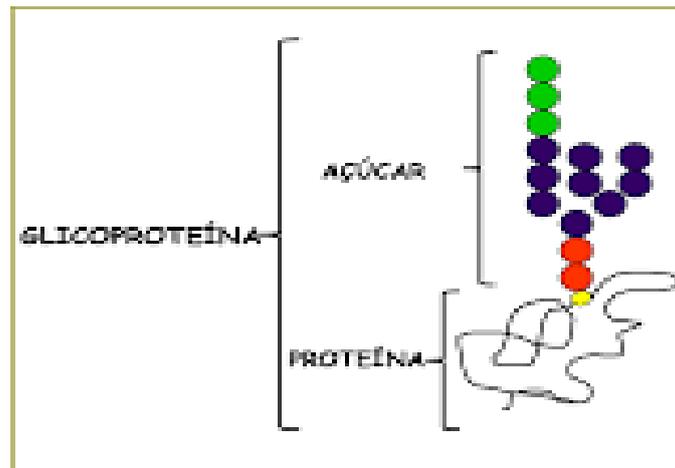
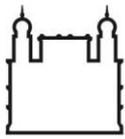
7. Método de síntese do nucleosídeo, como definido na reivindicação 1, caracterizado por compreender a **glicosilação da pirimidina** (grifo nosso) com um composto que apresenta a seguinte estrutura:



em que **R** é um C₁-C₄ alquil inferior, acil, benzoil ou mesil; e **Pg** é selecionado dentre C(O)-C₁-C₁₀ alquil, C(O)fenil, C(O)bifenil, C(O)naftil, CH₂-C₁-C₁₀ alquil, CH₂-C₁-C₁₀ alquenil, CH₂-fenil, CH₂-bifenil, CH₂-naftil, CH₂O-C₁-C₁₀ alquil, CH₂O-fenil, CH₂O-bifenil, CH₂O-naftil, SO₂-C₁-C₁₀ alquil, SO₂-fenil, SO₂-bifenil, SO₂-naftil, terc-butildimetilsilil, terc-butildifenilsilil, ou ambos os Pg's podem se juntar para formar um 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropil disiloxanilideno).

28

A química, referente à síntese orgânica, ensina que o termo **glicosilação** pode ser definido como "adição de sacarídeos a cadeias proteicas", onde o processo é primordial para a formação das proteínas de membrana e secretórias.



A ciência ensina que existem dois tipos de glicosilação, a saber:

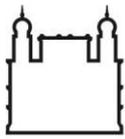
- nitrogênio-glicosilação (N-glicosilação), que ocorre no nitrogênio da amida de cadeias laterais de asparagina; e,
- oxigênio-glicosilação, que ocorre no hidróxi oxigênio de serina e treonina.

29

As cadeias de polisacarídeas adicionadas às proteínas tem diversas funções, ou seja, alguns resultados mostram que sem elas, algumas proteínas não se enovelam corretamente e outras têm a sua vida média muito diminuída. A glicosilação também desempenha um papel central na adesão célula-célula.

O pedido de patente **PI0410846-9**, página 29 linhas 17 a 27 do relatório descritivo, descreve que a síntese dos nucleosídeos da invenção pode ser realizada por dois meios:

- 1) Alquilação do bloco de construção de carboidrato modificado adequado, subsequente fluorinação, seguida por ligação para formar os nucleosídeos ou,



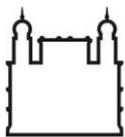
- 2) Glicosilação para formar o nucleosídeo seguido por alquilação e fluorinação dos nucleosídeos pré-formados.

A página 30 linhas 8 a 10 do relatório descritivo do **PI0410846-9** mostra que uma das características da invenção compreende "processos para a preparação de β -D e β -L nucleosídeos". Sendo que a Reivindicação 7, reivindica o dito método de síntese do nucleosídeo através da glicosilação da pirimidina.

Realizando-se busca encontrou-se a referência D4, que compreende o artigo de Pankiewicz (2000), referente à Fluorinação de nucleosídeos, a saber:

D4 - Pankiewicz, Krzysztof W. "**Fluorination nucleosides**". Carbohydrate Research 327 (2000) 87-105, publicada em 2000.

De acordo com a anterioridade **D4**, folha 93, coluna 2, primeiro parágrafo, a maioria dos nucleosídeos 2'- β -fluoro tem sido sintetizada pela condensação do núcleo base e do açúcar, ou seja, pela glicosilação. O processo é simples e eficiente quando é realizada a glicosilação de bases derivadas de pirimidinas.



A majority of regular 2'- β -fluoro nucleosides have been synthesized by condensation of the nucleobase and sugar. In contrast to simple and efficient glycosylation of pyrimidines, however, the condensation of purines with 2-deoxy-2-fluoro-D-arabinofuranosyl halide is rather difficult. In fact, some purine bases do not react with the glycosyl halide. For example, F-ara-A was originally synthesized [14] by fusion of the fluoro sugar derivative with 2,6-dichloropurine, followed by conversion into the adenine derivative. Later, 6-chloropurine was condensed with the fluoro sugar to give a mixture of four isomers (7-, or 9-substituted, α,β anomers) from which the desired isomer was separated in low yield and converted into F-ara-A [31,32].

Por outro lado, Li (2001) ensina através da referência **D5**, a Síntese de 2'-C- β -Trifluorometil Pirimidina Ribonucleosídio, a saber:

D5 - Li, Nan-Sheng e colaboradores - "2'-C-Branched Ribonucleosides. 2. Synthesis of 2'-C- β -Trifluoromethyl Pyrimidine Ribonucleosides" (Organic Letters, Vol. 3, No. 7), páginas 1025-1028, publicada em 2001.

A referência **D5**, no resumo, página 1025, apresenta o composto inicial e o final de uma reação de glicosilação, onde o radical Bz representa um benzoil e o radical B consiste, alternativamente de, C=citosina; U=uracila; T=timidina, conforme mostra a Figura 1.

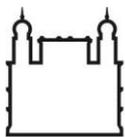
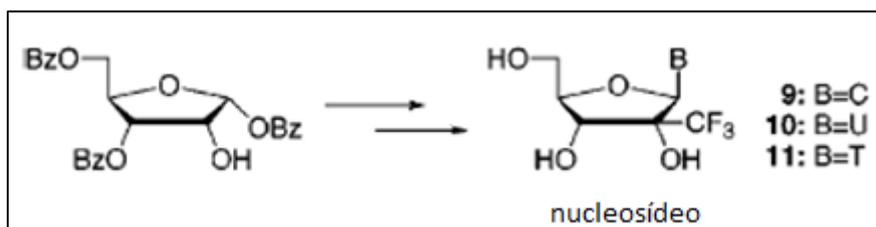


Figura 1 - Síntese de obtenção de nucleosídeo.



A anterioridade **D5** mostra na página 1026, coluna 1, que “Perbenzoylated 2'-C-β-trifluoromethyl-α-D-ribofuranose” foi sintetizado a partir do açúcar modificado como mostrado na Figura 2, que consiste da união de parte das reações do Esquema 1 com as reações do Esquema 3 da referência **D5**. O composto 2'-C-β-trifluorometil pirimidina ribonucleosídeos (5) é obtido a partir do açúcar modificado e com modificações reacionais que favorecem a obtenção somente do anômero β.

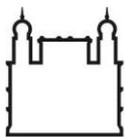
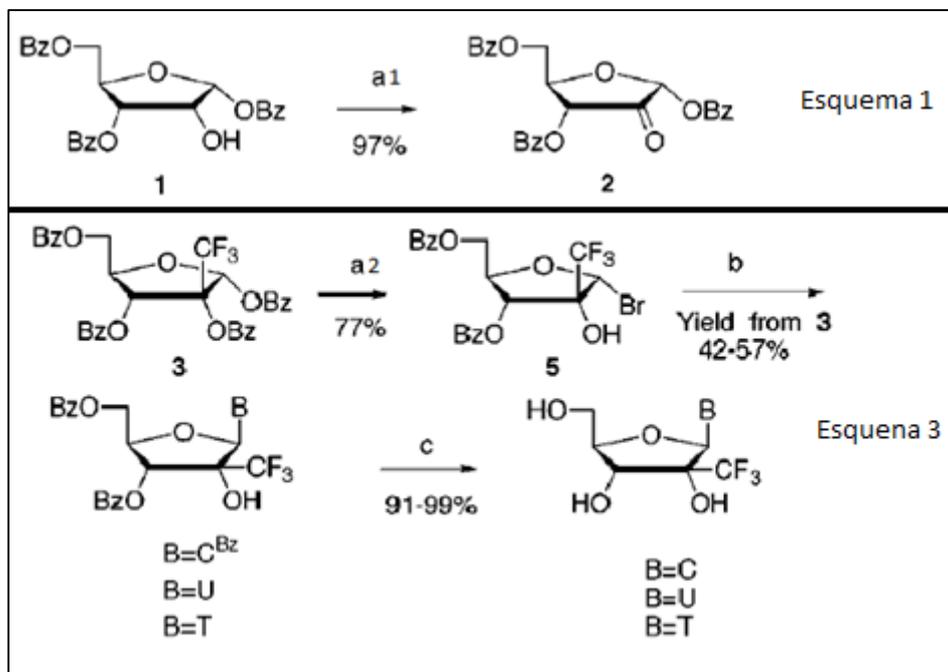
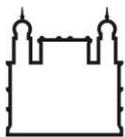


Figura 2 - Exemplo da síntese de glicosilação de derivados de pirimidina.



Destaca-se que na Figura 2, o radical Bz consiste de um benzoil e o radical B compreende, alternativamente, C=citosina; U=uracila; T=timidina.

Face às referências **D4** e **D5**, verifica-se que o método de glicosilação de pirimidinas a partir de açúcar modificado já é conhecido do estado da técnica, antes do depósito do pedido de patente prioritário do **PI0410846-9**.

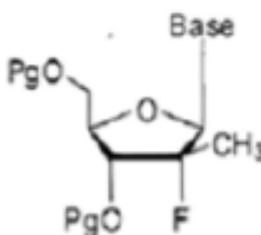


Portanto, o método de síntese de glicosilação de pirimidinas a partir de açúcar modificado, conforme reivindicado na reivindicação 7, não apresenta ATIVIDADE INVENTIVA uma vez que a obtenção de compostos por glicosilação é conhecido no estado da técnica, através das referências D4 e D5, assim, dita reivindicação, não apresenta o requisito de patenteabilidade, contrariando o disposto no Artigo 8 da LPI 9.279/96.

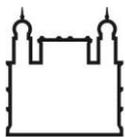
Em relação à reivindicação 8 verifica-se que é reivindicado um método de síntese do nucleosídeo compreendendo a desproteção seletiva de um 3'-OPg ou 5'-OPg de um composto, conforme descrito a seguir:

34

8. Método de síntese do nucleosídeo, como definido na reivindicação 1, caracterizado por compreender a desproteção seletiva (grifo nosso) de um 3'-OPg ou 5'-OPg de um composto que apresenta a seguinte estrutura:



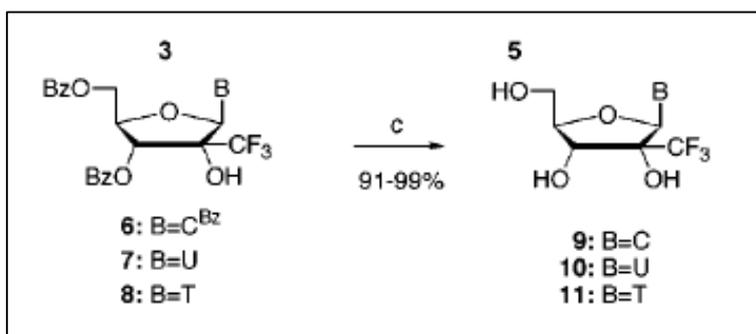
em que cada Pg é independentemente um grupo protetor selecionado dentre C(O)-C₁-C₁₀ alquil, C(O)fenil, C(O)bifenil, C(O)naftil, CH₃, CH₂-C₁-C₁₀ alquil, CH₂-C₁-C₁₀ alquenil, CH₂-fenil, CH₂-bifenil, CH₂-naftil, CH₂O-C₁-C₁₀ alquil, CH₂O-fenil, CH₂O-bifenil, CH₂O-naftil, SO₂-C₁-C₁₀ alquil, SO₂-fenil, SO₂-bifenil, SO₂-naftil, terc-butildimetilsilil, terc-



butildifenilsilil, ou ambos os Pg's podem juntos formar um 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

A referência **D5**, página 1025, no resumo, última linha, ensina que ocorre a desproteção dos radicais 6, 7 e 8 com amônia em metanol e produz o 2'-C- β -Trifluorometil nucleosídeo (9-11), onde o radical Bz representa um benzoil e o radical B consiste de, alternativamente, C=citosina; U=uracila; T=timidina, observar Figura 3.

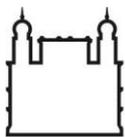
Figura 3 - Exemplo da reação de desproteção dos radicais.



35

Assim, a reivindicação 8 não apresenta **ATIVIDADE INVENTIVA** uma vez que a desproteção seletiva de radicais já se encontra descrita na referência **D5**.

Portanto, face ao exposto anteriormente, as reivindicações 7 e 8 não apresentam o requisito de **ATIVIDADE INVENTIVA**, face as referências D4 e D5, assim, não apresentam o requisito necessário de **patenteabilidade**, de acordo com o Artigo 8° da LPI 9.279/96.



VI.1. CONCLUSÕES DA FALTA DE SUFICIÊNCIA
DESCRIPTIVA DAS REIVINDICAÇÕES 7 E 8 DO PI0410846-9

O Artigo 24 da LPI 9279/96 estabelece que:

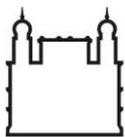
Art. 24. O relatório deverá descrever clara e suficientemente o objeto, de modo a possibilitar sua realização por técnico no assunto e indicar, quando for o caso, a melhor forma de execução.

Analisando-se o relatório descritivo do **PI0410846-9** verifica-se que o "Método de síntese do nucleosídeo" não foi descrito de forma suficiente, conforme o estabelecido no Artigo 24 da LPI 9279/96, tendo em vista que não foram descritas as etapas e condições processuais para a obtenção do nucleosídeo, foi descrita apenas a síntese geral de obtenção do mesmo.

36

Além disso, verifica-se que de acordo com o Artigo 25 da LPI 9279/96 as reivindicações do pedido de patente devem estar fundamentadas no relatório descritivo, caracterizando as particularidades do pedido e definindo, de modo claro e preciso, a matéria objeto da proteção, ou seja:

Art. 25. As reivindicações deverão ser fundamentadas no relatório descritivo, caracterizando as particularidades do pedido e definindo, de modo claro e preciso, a matéria objeto da proteção.



Entretanto, apesar das reivindicações 7 e 8 estarem fundamentadas no relatório descritivo, verifica-se que o “Método de síntese do nucleosídeo” reivindicado nas mesmas não definem, de modo claro e preciso, a matéria objeto da proteção e a matéria que defina adequadamente a invenção não poderá ser incluída nas ditas reivindicações uma vez que no relatório descritivo, o objeto da proteção também não está descrito de forma suficiente.

Portanto, as reivindicações 7 e 8 do PI0410846-9 não apresentam suficiência descritiva, pois as condições e etapas processuais não foram definidas nas mesmas, contrariando o disposto no Artigo 24 da LPI 9279/96.

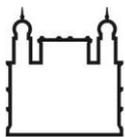
37

VII. DAS ANTERIORIDADES PARA A FALTA DE NOVIDADE DAS REIVINDICAÇÕES 9 A 13 DO PI0410846-9

Ao realizar busca no estado da técnica foram encontrados diversos documentos de patente publicados anteriormente à data de prioridade do pedido de patente **PI0410846-9**, que comprovam a **FALTA DE NOVIDADE DAS REIVINDICAÇÕES 9 A 13 DO PRESENTE PEDIDO**, dentre elas destacam-se:

D1 - WO2001090121, publicado em 29/11/2001, depositado por Novirio Pharmaceuticals Limited e Universita Degli Studi Di Cagliari.





D2 - WO2001/92282, publicado em 06/12/2001, depositado por Novirio Pharmaceuticals Limited e Universita Degli Studi Di Cagliari.

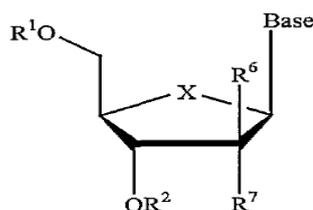
D3 - WO2002/057425, publicado em 25/07/2002, depositado por Merch & Co, Inc. e Isis Pharmaceuticals, Inc.

REFERÊNCIA - WO2001090121 - D1

Em **D1**, as reivindicações 28 a 78 reivindicam "Composições farmacêuticas para o tratamento e profilaxia do vírus da hepatite C em um hospedeiro.

38

A reivindicação 35 de **D1** trata de composição farmacêutica compreendendo como composto ativo a fórmula XI



(XI)

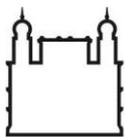
onde:

A "Base" compreende purina ou pirimidina

X compreende O, S, SO₂ ou CH₂

R¹ e R² compreendem, independentemente H; fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato), ou um pró-fármaco de



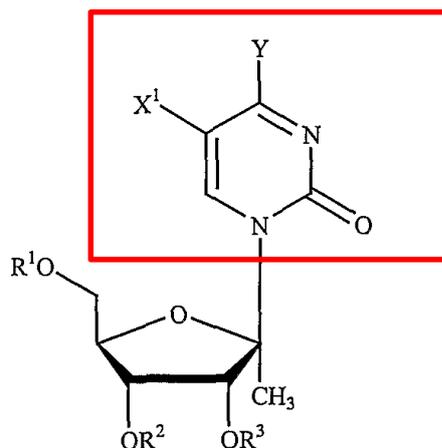
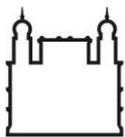


fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior); alquil (incluindo alquil inferior); éster sulfonato incluindo alquil ou aril alquil sulfonil e incluindo metanossulfonila benzil, em que o grupo fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, tal como descrito na definição de arilo; um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; um colesterol; ou outro grupo de saída aceitável farmacologicamente o qual quando administrado in vivo, é capaz de proporcionar um composto em que R^1 , R^2 e R^3 são, independentemente H ou fosfato.

R⁶ compreende hidrogênio, hidroxila, alquil (incluindo alquil inferior), azida, ciano, alquenil, alquinil, Br-vinil, -C(O)O(alquil inferior), -O(acil), -O(acil inferior), -O(alquil), -O(alquil inferior), -O(alquenil), cloro, bromo, **flúor**, iodo, NO₂, NH₂, -NH(alquil inferior), -NH(acil), -N(alquil inferior)₂, -N(acil)₂.

R⁷ compreende hidrogênio, OR³, hidroxila, **alquil (incluindo alquil inferior)**, azida, ciano, alquenil, alquinil, Br-vinil, -C(O)O(alquil), -O(acil), -O(inferior acil), -O(alquil), -O(alquil inferior), -O(alquenil), cloro, bromo, iodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), -N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂.

Em relação à pirimidina, a página 89 de **D1** apresenta a fórmula estrutural da pirimidina (no presente caso IV) e descreve os radicais, que encontram-se listados a seguir



(IV)

X₁ compreende H, F, Cl, Br, NH₂, SH

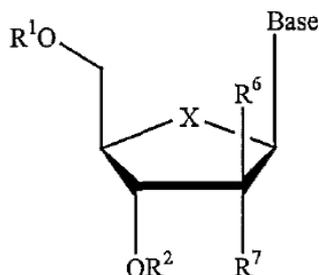
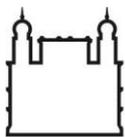
Y compreende H, NH₂, NH ciclopropil, NH metil, NH etil, NH acetil, OH, OMe, OEt, O-ciclopropil, O-acetil, SH, SMe, SET, S-ciclopropil.

Referência - WO2001092282 - D2

No pedido de patente WO2001092282 **D2**, as reivindicações 28 a 78 compreendem "Composições farmacêuticas para o tratamento e profilaxia de um flavivirus ou pestivirus em um hospedeiro

A reivindicação 35 de **D2** trata de composição farmacêutica compreendendo como composto ativo a fórmula XI.

Selecionando-se o composto de fórmula XI, bem como os radicais tem-se que:



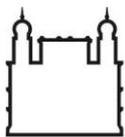
(XI)

A "Base" compreende purina ou pirimidina (ver folha 9)

X compreende O, S, SO₂ ou CH₂

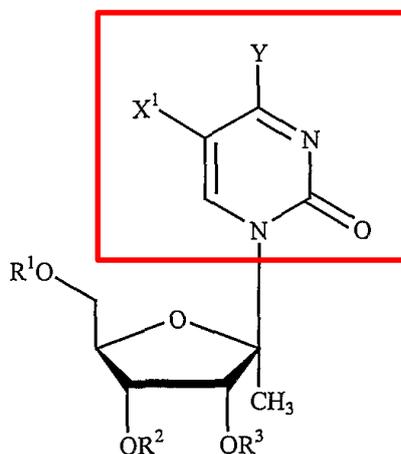
R¹, R² e R³ compreendem, independentemente H; fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-fármaco de fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior); alquil (incluindo alquil inferior); éster sulfonato incluindo alquil ou aril alquil sulfonyl e incluindo metanossulfonila benzil, em que o grupo fenil é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, tal como descrito na definição de aril; um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; um colesterol; ou outro grupo de saída aceitável farmacologicamente o qual quando administrado *in vivo*, é capaz de proporcionar um composto em que R¹, R² e R³ são, independentemente H ou fosfato.

R⁶ compreende hidrogênio, hidroxila, alquil (incluindo alquil inferior), azida, ciano, alquênil, alquínil, Br-vinil, -C(O)O (alquil) -C(O)O (alquil inferior), -O (acil), -O (acil inferior), -O (alquil), -O (alquil inferior), -O (alquênil), cloro, bromo, flúor, iodo, NO₂, NH₂, -NH(alquil inferior), -NH(acil), -N(alquil inferior)₂, -N acil)₂.



R⁷ compreende hidrogênio, OR³, hidroxila, **alquil (incluindo alquil inferior)**, azida, ciano, alquenil, alquil, Br-vinil, -C (O) O (alquil), -O (acil), -O (inferior acil), -O (alquil), -O (alquil inferior), -O (alquenil), cloro, bromo, iodo, NO₂, NH₂, -NH (alquilo inferior), -NH (acilo), -N (alquilo inferior)₂, -N (acilo)₂;

Em relação à pirimidina, a página 85 de **D2** apresenta a fórmula estrutural da pirimidina (no presente caso IV) e descreve os radicais, que encontram-se listados a seguir:

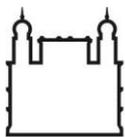


(IV)

X¹ compreende **H**, F, Cl, Br, NH₂, SH

Y compreende H, **NH₂**, NH-ciclopropil, NH-metil, NH-etil, NH-acetil, **OH**, OMe, OEt, O-ciclopropil, O-acetil, SH, SMe, SEt, S-ciclopropil.

Referência - WO2002057425 - D3

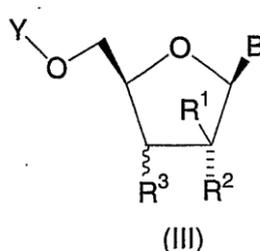


O pedido de patente **WO2002057425 (D3)** visa o patenteamento de "Composição farmacêutica", nas reivindicações 29 a 33.

Esse pedido de patente reivindica derivados de nucleosídeos como inibidores da RNA polimerase viral e RNA-dependente para o tratamento de infecções por HCV. A **WO2002057425** antecipa a invenção reivindicada no pedido de patente **PI0410846-9** a que se refere esse subsídio porque é descrito o açúcar (ribose) ligado à base nitrogenada. Na fórmula a seguir está esquematizada a ribose na página 17 de **WO2002057425 (D3)**.

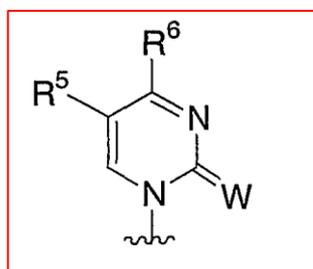
D3 ensina na folha 17 onde uma segunda forma de realização da invenção é representada pela fórmula (III).

43

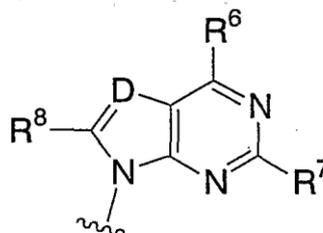


onde

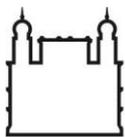
B (Base) compreende um dos radicais



ou



Y é H, C₁₋₁₀ alquilcarbonil, P₃O₉H₄, P₂O₆H₃, ou P(O)R⁹R¹⁰



R^1 compreende hidrogênio, CF_3 , ou C_{1-4} alcil e um de R^2 e R^3 é OH ou C_{1-4} alcoxi e o outro R^2 e R^3 é selecionado do grupo compreendendo hidrogênio, hidroxila, fluor, C_{1-3} alcil trifluorometil, C_{1-8} alcilcarboniloxi, C_{1-3} alcoxi, e amino; ou

R^2 compreende hidrogênio, CF_3 , ou C_{1-4} alcil e um de R^1 e R^3 é OH ou C_{1-4} alcoxi e o outro R^1 e R^3 é selecionado do grupo compreendendo hidrogênio, hidroxila, flúor, C_{1-3} alcil, trifluorometil, C_{1-8} alcilcarboniloxi, C_{1-3} alcoxi, e amino; ou,

R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um sistema de anéis monocíclicos saturados de 3 a 6 membros contendo opcionalmente um heteroátomo selecionado de O, S e NC_{0-4} alcilo;

44

R^5 é H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alcenil, C_{2-6} alcinil e C_{1-4} alcilamino, CF_3 ou halogênio;

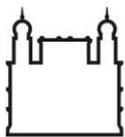
R^6 é H, OH, SH, NH_2 , C_{1-4} -alcilamino, di(C_{1-4} alcil) amino, C_{3-6} cicloalcilamino, halogêneo, C_{1-4} alcil, C_{1-4} alcoxi ou CF_3 ;

W é O ou S.

VII.1. CONCLUSÕES DA FALTA DE NOVIDADE DAS REIVINDICAÇÕES 9 A 13 DO PI0410846-9

Comparando-se as Composições farmacêuticas do **PI0410846-9, reivindicações 9 a 13**, com as Composições

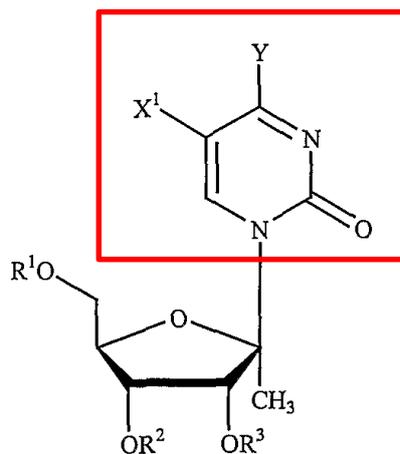
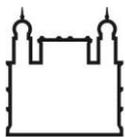




farmacêuticas das referências **D1**, **D2** e **D3**, tem-se o seguinte quadro:

	PI0410846-9	D1 e D2	D3
Fórmula Estrutural		 (XI)	 (III)
Radicais	X é O;	X é O	O
	R ¹ e R ⁷ são independentemente H, um monofosfato, um difosfato ou um trifosfato	R ¹ , R ² são independentemente H; fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato)	Y é H, C ₁₋₁₀ alquilcarbonil, P ₃ O ₉ H ₄ , P ₂ O ₆ H ₃ , ou P(O)R ⁹ R ¹⁰ R ³ é OH ou C ₁₋₄ alcoxi
	F	R ₆ é flúor	R ₁ é flúor
	CH ₃	R ₇ é alquil (incluindo alquil inferior)	R ₂ é C ₁₋₄ alcil
	Base compreende pirimidina	Base compreende purina ou <u>pirimidina</u>	Base

Em relação à pirimidina, a página 85 de **D2** apresenta a fórmula estrutural da pirimidina (no presente caso IV)) e descreve os radicais, que encontram-se listados a seguir

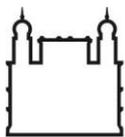


(IV)

Verifica-se que a fórmula estrutural do **PI0410846-9** não sendo nova diante do estado da técnica uma vez que encontrava-se descrita nas referências **D1, D2 e D3**.

46

Ao comparar-se a Base do pedido PI0410846-9 com a Base das referências **D1, D2 e D3**, também verifica-se que as ditas referências **D1, D2 e D3** já descreviam uma pirimidina igual ao do **PI0410846-9**.

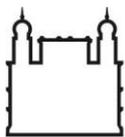


	PI0410846-9	D1, D2 e D3
Fórmula Estrutural		 (IV)
Radicais	R ³ é H	X ¹ é H
	R ⁴ é NH ₂ ou OH	Y é NH ₂ ou OH R ⁵ é H, R ⁶ é H, OH;

47

Diante do exposto verifica-se que **as reivindicações 9 a 13 que visam proteção para as composições farmacêuticas não apresentam NOVIDADE face às referências D1, D2 e D3,** portanto, as reivindicações 9 a 13 não apresentam o requisito NOVIDADE necessário para a sua patenteabilidade, de acordo com o Artigo 8º da LPI.





VII. DAS CONCLUSÕES DO PI0410846-9

Com base nas referências citadas e nos esclarecimentos apresentados, conclui-se que:

VII.1. DA FALTA DE NOVIDADE

REIVINDICAÇÕES 1 A 6

Ao comparar-se os compostos nucleosídeos reivindicados no pedido de patente **PI0410846-9 (reivindicações 1 a 6)** com os compostos descritos nas referências **D1, D2 e D3**, verifica-se que as reivindicações que visam proteção para os compostos no **PI0410846-9 não são novas face às referências D1, D2 e D3**, portanto, **as reivindicações 1 a 6 não apresentam o requisito de NOVIDADE necessário para a patenteabilidade da invenção, de acordo com o Artigo 8º da LPI.**

48

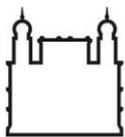
VII.2. DA FALTA DE ATIVIDADE INVENTIVA E

FALTA DE SUFICIÊNCIA DESCRITIVA

REIVINDICAÇÕES 7 E 8

Considerando-se as referências **D4 e D5**, conclui-se que **o método de síntese de glicosilação de pirimidinas a partir de açúcar modificado**, conforme descrito na reivindicação 7,





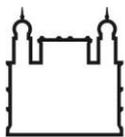
não apresenta ATIVIDADE INVENTIVA uma vez que a obtenção de compostos por glicosilação é conhecido no estado da técnica, portanto, obter os compostos nucleosídeos reivindicados no PI0410846-9 é óbvio para um técnico no assunto, empregando-se o processo descrito nas referências D4 e D5, assim, dita reivindicação, não apresenta o requisito de patenteabilidade, contrariando o disposto no Artigo 8 da LPI 9.279/96.

Verificou-se também, que a reivindicação 8 não apresenta **ATIVIDADE INVENTIVA** uma vez que a desproteção seletiva de radicais já se encontra descrita na referência **D5**, portanto, é óbvio para um técnico no assunto empregar a mesma conforme descrito na reivindicação 8.

49

Portanto, face ao exposto anteriormente, as reivindicações 7 e 8 não apresentam o requisito de ATIVIDADE INVENTIVA, face as referências D4 e D5, assim, não apresentam o requisito necessário de patenteabilidade, de acordo com o Artigo 8º da LPI 9.279/96.

Quanto à falta de **SUFICIÊNCIA DESCRITIVA** verifica-se que, apesar das reivindicações 7 e 8 estarem fundamentadas no relatório descritivo, conclui-se que o "Método de síntese do nucleosídeo" reivindicado nas mesmas não definem, de modo claro e preciso a matéria objeto da proteção e a matéria que defina adequadamente a invenção não poderá ser incluída nas ditas reivindicações uma vez que no relatório descritivo, o objeto da proteção também não está descrito de forma suficiente.



Portanto, as reivindicações 7 e 8 do PI0410846-9 não apresentam SUFICIÊNCIA DESCRITIVA, pois as condições e etapas processuais não foram definidas nas mesmas, contrariando o disposto no Artigo 24 da LPI 9279/96.

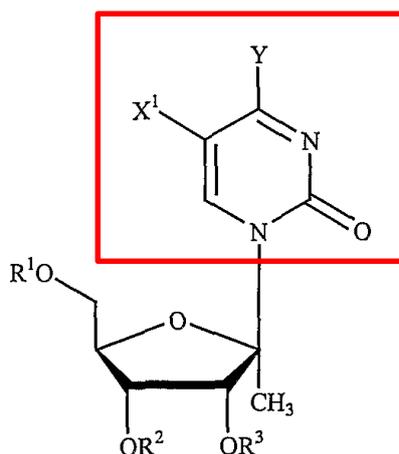
VII.3. DA FALTA DE NOVIDADE

REIVINDICAÇÕES 9 E 13

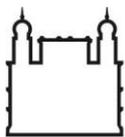
Comparando-se as Composições farmacêuticas do PI0410846-9, reivindicações 9 a 13, com as Composições farmacêuticas das referências D1, D2 e D3.

50

Em relação à pirimidina, a página 85 de D2 apresenta a fórmula estrutural da pirimidina (no presente caso IV)) e descreve os radicais, que encontram-se listados a seguir



(IV)



Verifica-se que a fórmula estrutural do **PI0410846-9** não sendo nova diante do estado da técnica uma vez que encontrava-se descrita nas referências **D1, D2 e D3**, .

Ao comparar-se a Base do pedido PI0410846-9 com a Base das referências **D1, D2 e D3**, também verifica-se que as ditas referências **D1, D2 e D3** já descreviam uma pirimidina igual ao do **PI0410846-9**.

Diante do exposto verifica-se que as reivindicações que visam proteção para os compostos **não apresentam NOVIDADE face às referências D1, D2 e D3**, portanto, as reivindicações 9 a 13 não apresentam o requisito NOVIDADE necessário para a sua patenteabilidade, de acordo com o Artigo 8º da LPI.

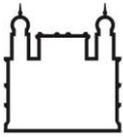
51

VIII. DO PEDIDO

Face ao exposto requer-se o INDEFERIMENTO do presente pedido PI0410846-9, uma vez que:

- A matéria das reivindicações 1 a 6 **NÃO POSSUI NOVIDADE** pois os "Compostos nucleosídeos" já haviam sido descritos nas referências **D1, D2 e D3**, contrariando o disposto no ART.8º da LPI 9.279/96.
- A reivindicação 7 trata de "Método de Síntese do Nucleosídeo" **não apresentam ATIVIDADE INVENTIVA pois o método de síntese de glicosilação de pirimidinas a partir de açúcar modificado, conforme descrito na reivindicação 7, não**





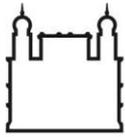
apresenta ATIVIDADE INVENTIVA uma vez que é óbvio para um técnico no assunto a obtenção de compostos por glicosilação através das referências D4 e D5, contrariando o disposto no Art.8º da LPI 9.279/96..

- Verificou-se também, que a reivindicação 8, que reivindica "Método de Síntese do Nucleosídeo" não apresenta ATIVIDADE INVENTIVA uma vez que a desproteção seletiva de radicais já se encontra descrita na referência D5 e é óbvio para um técnico no assunto a obtenção de compostos empregando esse processo, contrariando o disposto no Art.8º da LPI 9.279/96.
- As reivindicações 7 e 8 do PI0410846-9 não apresentam SUFICIÊNCIA DESCRITIVA, pois as condições e etapas processuais não foram definidas nas mesmas, contrariando o disposto no Artigo 24 da LPI 9279/96.
- As "Composições Farmacêuticas" das reivindicações 9 a 13 NÃO APRESENTAM NOVIDADE pois já foram descritas nas referências D1, D2 e D3.

52

Todas as informações reveladas antes do pedido de patente prioritário ter sido depositado constituem o estado da técnica. Conceder uma patente que não apresente os requisitos de patenteabilidade tira do domínio público um conhecimento para ser apropriado individualmente pelo detentor da patente. A concessão da patente a uma invenção





Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



sem o cumprimento dos requisitos de patenteabilidade é ilegal, sendo passível de ser anulada.

A concessão de uma patente a uma invenção coloca em monopólio a produção e comercialização de medicamentos que deveriam estar acessíveis para a população que deles necessita. Com a situação de monopólio de um medicamento pela concessão ou expectativa de concessão da patente, os preços do mesmo deixam de ser determinados pelo custo de produção ou pela concorrência com outros produtores, e passa a ser definida pelo detentor da patente, a fim de assegurar os maiores retornos financeiros. A restrição do acesso ao medicamento, em função dos altos preços fixados pela empresa farmacêutica, faz com que o direito à saúde, constitucionalmente assegurado, seja violado.

53

Nestes Termos,

Pede Deferimento.

Rio de Janeiro, 06 de fevereiro de 2017.

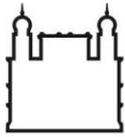
Hayne Felipe da Silva
Diretor Executivo de Farmanguinhos/Fiocruz
SIAPE 0463026

Equipe de Especialistas

Dra. Wanise Barroso
Pesquisadora em Saúde Pública - Farmanguinhos/Fiocruz
SIAPE 449231



Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Av. Comandante Guarany 447 Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903
Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / HTTP://www.far.fiocruz.br



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Dr. Jorge Bermudez
Pesquisador em Saúde Pública - ENSP/Fiocruz
SIAPE 0464957

Dra. Maria Auxiliadora Oliveira
Pesquisadora em Saúde Pública - ENSP/Fiocruz
SIAPE 4650263

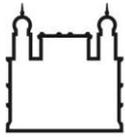
Dra. Gabriela Costa Chaves
Pesquisadora em Saúde Pública - ENSP/Fiocruz
SIAPE 1991967

Dr. Jorge Costa
Tecnologista em Saúde Pública - VPPIS/Fiocruz
SIAPE 1355585

54



Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos
Av. Comandante Guarany 447 Jacarepaguá
Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903
Tel/Fax.:(5521) 3348-5050 / HTTP://www.far.fiocruz.br



REFERÊNCIAS

D1

WO2001090121, publicado em 29/11/2001, depositado por Novirio Pharmaceuticals Limited e Universita Degli Studi Di Cagliari.

D2

WO2001/92282, publicado em 06/12/2001, depositado por Novirio Pharmaceuticals Limited e Universita Degli Studi Di Cagliari.

D3

WO2002/057425, publicado em 25/07/2002, depositado por Merch & Co, Inc. e Isis Pharmaceuticals, Inc.

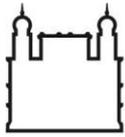
55

D4

Pankiewicz, Krzysztof W. "**Fluorination nucleosides**". Carbohydrate Research 327 (2000) 87-105, publicada em 2000.

D5

Li, Nan-Sheng e colaboradores - "2'-C-Branched Ribonucleosides. 2. Synthesis of 2'-C- β -Trifluoromethyl Pyrimidine Ribonucleosides" (Organic Letters, Vol. 3, No. 7), páginas 1025-1028, publicada em 2001.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ANEXOS

ANEXO I

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais**. Ano V, Número 1. 2016. Disponível em [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59121/boletim hepatites 05 08 2016 pdf 96185.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59121/boletim%20hepatites%2005%2008%202016.pdf). Acesso 19/12/2016.

ANEXO II

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

56

ANEXO III

WHO (World Health Organization). 19th **WHO Model List of Essential Medicines**. Abril 2015. Disponível em [http://www.oncoguia.org.br/pub//10 advocacy/096 Lista Modelo OMS.pdf](http://www.oncoguia.org.br/pub//10%20advocacy/096%20Lista%20Modelo%20OMS.pdf). Acesso em 25/11/2016.

