

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

ILANE MAGALHÃES SILVA

**ANÁLISE DOS CRITÉRIOS DE PATENTEABILIDADE DE COMPOSTOS
ENANTIOMÉRICOS ISOLADOS COM ENFOQUE NO MEDICAMENTO LIPITOR**

Rio de Janeiro

2017

ILANE MAGALHÃES SILVA

**ANÁLISE DOS CRITÉRIOS DE PATENTEABILIDADE DE COMPOSTOS
ENANTIOMÉRICOS ISOLADOS COM ENFOQUE NO MEDICAMENTO LIPITOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação, da Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento – Divisão de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Propriedade Intelectual e Inovação.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Lopes Lourenço

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Luciene Ferreira Gaspar Amaral

Rio de Janeiro
2017

S586a Silva, Ilane Magalhães

Análise dos critérios de patenteabilidade de compostos enantioméricos isolados com enfoque no medicamento Lipitor. / Ilane Magalhães Silva. Rio de Janeiro, 2017.

111 f.; Tabs.; Fig.;Quad.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação - Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento, Divisão de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, Rio de Janeiro, 2017.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Lopes Lourenço

Coorientadora: Profa. Dra. Luciene Ferreira Gaspar Amaral

1. Propriedade Intelectual – Patente. 2. Patente – Medicamento. 3. Patente – Enantiômeros. Medicamentol. 4. Chiral swicht. 5. Evergreening. I. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Brasil).

CDU: 347.771:615

ILANE MAGALHÃES SILVA

**ANÁLISE DOS CRITÉRIOS DE PATENTEABILIDADE DE COMPOSTOS
ENANTIOMÉRICOS ISOLADOS COM ENFOQUE NO MEDICAMENTO LIPITOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação, da Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento – Divisão de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Propriedade Intelectual e Inovação.

Aprovada em:

Alexandre Lopes Lourenço, Doutor em Ciências (Farmacologia), Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Nubia Gabriela Benício Chedid, Doutora em Ciências (Fisiologia), Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Alexandre Guimarães Vasconcellos, Doutor em Ciências Biológicas (Biotecnologia Vegetal), Instituto Nacional da Propriedade Industrial

DEDICATÓRIA

À minha mãe Raimunda, pois maior incentivadora dos estudos não há! Minha doutora na ciência e na vida! Mulher de força fenomenal, professora de dedicação exemplar e mãe de coração imensurável. Se hoje sou mestre, é por ti!

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Oscar e Raimunda, por todo o estímulo e amor incondicional.

Ao meu irmão, Ítalo, por toda a força e apoio à nossa família em todos os momentos em que não pude estar presente devido aos estudos.

Ao meu esposo, Gustavo, pelo incentivo, apoio e companheirismo.

Ao meu orientador, Prof. Alexandre Lourenço, que acreditou e me auxiliou na realização desse projeto.

Aos membros da banca, Prof. Alexandre Guimarães e Sra. Núbia Chedid, que tão gentilmente aceitaram o convite e, desde a qualificação, contribuíram significantemente para o trabalho.

RESUMO

SILVA, I.M. ANÁLISE DOS CRITÉRIOS DE PATENTEABILIDADE DE COMPOSTOS ENANTIOMÉRICOS ISOLADOS COM ENFOQUE NO MEDICAMENTO LIPITOR. Dissertação (Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação) - Academia de Propriedade Industrial, Inovação e Desenvolvimento, Divisão de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2017.

A patenteabilidade de compostos enantiomericamente puros é questionável quanto aos requisitos de novidade e atividade inventiva quando as respectivas misturas racêmicas encontram-se previamente reveladas (estratégia conhecida como *chiral switch*), havendo decisões antagônicas acerca desta temática, assim como a discussão sobre caracterizar esta prática como *evergreening*. Em virtude disso, esta pesquisa comparou as diretrizes aplicadas em casos de *chiral switches* pelos escritórios governamentais de propriedade industrial, assim como em ações judiciais, no intuito de identificar as diferentes lógicas de análise tanto na teoria quanto na prática, neste último caso, através do estudo das decisões envolvendo o medicamento Lipitor (medicamento de maior impacto econômico no contexto de *chiral switches*). Apesar de não se limitar a estes, foram escolhidos os escritórios governamentais e processos judiciais ocorridos dos/nos Estados Unidos (USPTO), Europa (EPO) e Brasil (INPI) devido às suas relevâncias política e econômica. Os dados foram levantados a partir das diretrizes de exame e base de dados disponibilizadas nos sites dos escritórios, dos dossiês globais de atos administrativos presentes na base de dados do EPO, das decisões judiciais presentes na base de dados *Lexis Nexis* ou em sites nacionais de justiça. Os resultados demonstraram que os três escritórios avaliados possuem diretrizes específicas para *chiral switches*. O INPI mostrou-se mais rigoroso, pois considera que a revelação do racemato antecipa os respectivos enantiômeros e que a atividade inventiva é inexistente em casos de semelhante efeito terapêutico. O USPTO e EPO, por sua vez, aceitam os enantiômeros isolados como compostos novos e a atividade inventiva é decidida caso-a-caso. Em relação às decisões administrativas referentes ao medicamento Lipitor, encontrou-se que o USPTO e EPO, após intensa discussão em relação à novidade e atividade inventiva, concederam a patente enantiomérica, mas por motivos distintos (USPTO: sucesso comercial do medicamento; EPO: melhores propriedades farmacotécnicas do sal de cálcio de atorvastatina). O INPI também concedeu a patente enantiomérica, no entanto, não houve análise de mérito do pedido, já que foi depositado através do mecanismo conhecido como *pipeline* (art. 230 da LPI). No tocante às decisões judiciais, todas foram compatíveis com a respectiva diretriz administrativa do escritório nacional de propriedade industrial, porém foram distintas entre si de tal maneira que, às vezes, o mesmo conhecimento era aplicado de forma completamente oposta. Depreende-se que dificilmente haverá uma padronização mundial acerca desta matéria, pois a relatividade dos conceitos de novidade e atividade inventiva permite o desenvolvimento de raciocínios a favor e contra a patenteabilidade de invenções *chiral switches*. Como é dado a cada país o direito de estabelecer os parâmetros de análise dos requisitos de patenteabilidade, a escolha torna-se governamental e deveria ser aplicada de acordo com as metas de desenvolvimento científico e tecnológico.

Palavras-chave: enantiômeros, patente, *chiral switch*, *evergreening*.

ABSTRACT

SILVA, I.M. ANALYSIS OF THE PATENTABILITY REQUIREMENTS OF ENANTIOMERICALLY ISOLATED COMPOUNDS WITH A FOCUS ON THE DRUG LIPITOR. Dissertation (Professional Master Degree in Intellectual Property and Innovation) - Academy of Industrial Property, Innovation and Development, Postgraduate and Research Division, Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2017.

The patentability of enantiomerically pure compounds is contestable regarding the requirements of novelty and inventive step when the respective racemic mixtures are previously revealed (strategy known as "chiral switch"). There are antagonistic decisions on that subject and also a discussion if that would constitute an *evergreening* act. In consequence of that, this research compared the guidelines applied in cases of chiral switches by government industrial property offices, as well as in legal disputes, in order to identify the different logics of analysis both in theory and in practice, in this latter case, it was through the study of the decisions involving the drug Lipitor (drug of greatest economic impact in the context of chiral switches). The government offices of United States (USPTO), Europe (EPO) and Brazil (INPI), and also the legal processes that occurred in these regions, were chosen due to their political and economic relevance although the research was not limited to them. The data were collected from the guidelines for examination and databases available on the offices' websites, from the global dossiers of administrative acts on the EPO database and from the legal decisions on the Lexis Nexis database or from national legal database websites. The results showed that the three evaluated offices have specific guidelines for chiral switches. The INPI showed to be more rigorous, since it considers that the disclosure of the racemate anticipates the respective enantiomers and that the inventive step doesn't exist in cases of similar therapeutic effects. The USPTO and EPO, in turn, accept the isolated enantiomers as novel compounds and the inventive step is decided case-by-case. Concerning the administrative decisions about the drug Lipitor, it was found that the USPTO and EPO, after intense discussion regarding novelty and inventive step, granted the enantiomeric patent, but for different reasons (USPTO: commercial success of the drug; EPO: better pharmacotechnical properties of the calcium salt of atorvastatin). The INPI also granted the enantiomeric patent, however, the patentability requirements were not analyzed, since it was deposited through the mechanism known as pipeline (LPI, art. 230). With regard to judicial decisions, they were all aligned with the respective administrative guideline of the national industrial property office, but they were so different from each other that, in some cases, the same knowledge was applied in a completely opposite way. As has been noted, world standardization on this matter will be hard to achieve because of the relativity of the concepts of novelty and inventive step that allows the development of reasoning for and against the patentability of chiral switches inventions. As each country is given the right to establish the parameters of analysis of patentability requirements, the choice becomes governmental and should be applied in accordance with the scientific and technological development goals.

Key-words: Enantiomers, patent, *chiral switch*, *evergreening*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Compostos reivindicados na patente EP 0247633 (lactona).....	40
Figura 2 - Compostos reivindicados na patente EP 0247633.....	40
Figura 3 - Exemplos de compostos originados por processos reivindicados na patente WO 89/07598.	42
Figura 4 - Mistura racêmica do composto trans ilustrado como composto de partida no método de obtenção do enantiômero R por resolução da mistura racêmica na patente EP 0409281.	45
Figura 5 - Enantiômero R reivindicado na patente EP 0409281	46
Figura 6 - Sal de cálcio do enantiômero R obtido a partir do sal de sódio.....	46
Figura 7 - Tabela 1 do documento EP 0247633 demonstrando os possíveis substituintes do composto reivindicado.....	47
Figura 8 - Resumo do processo administrativo do pedido da patente enantiomérica no USPTO (US 5273995).	55
Figura 9 - Resumo do processo administrativo do pedido da patente enantiomérica no EPO (EP 0409281).....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação de diretrizes do INPI, EPO e USPTO quanto aos requisitos de patenteabilidade em patentes de seleção e <i>chiral switches</i>	33
Tabela 2 - Comparação de diretrizes de diversos escritórios de propriedade industrial quanto aos critérios de patenteabilidade em <i>chiral switches</i>	37
Tabela 3 - Dados básicos das três patentes do medicamento Lipitor envolvidas em disputas judiciais.....	39
Tabela 4 - Decisões de escritórios de propriedade industrial (decisões administrativas) em relação às três patentes do medicamento Lipitor.....	51
Tabela 5 - Dados básicos dos documentos depositados no Brasil correspondentes à EP 0247633 e EP 0409281.....	58
Tabela 6 - Resumo das decisões judiciais em relação à infringência das patentes pela Ranbaxy e à validade da patente enantiomérica	88
Tabela 7 - Diferentes fundamentações das decisões judiciais dos Estados Unidos, Reino Unido, Austrália e Brasil	89
Tabela 8 - Outras decisões judiciais em relação à validade da patente enantiomérica (EP 0409281).....	91
Tabela 9 - Outras decisões judiciais em relação à infringência das patentes Pfizer pela empresa Ranbaxy.....	91

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – As reivindicações originais da patente EP 0247633 no EPO, USPTO (US 4681893) e INPI (PP 1100079-1).....	43
Quadro 2 - As reivindicações originais da patente enantiomérica no EPO e no USPTO (US 5273995).....	53
Quadro 3 - As reivindicações finais da patente enantiomérica no EPO e no USPTO (US 5273995).....	54
Quadro 4 - As reivindicações originais da patente enantiomérica no INPI.....	61

LISTA DE SIGLAS

ANDA - Abbreviated New Drug Application

CPC - Certificado de Proteção Complementar

EPO - Escritório Europeu de Patentes

EUA – Estados Unidos

FDA - Food and Drug Administration

ICTSD - International Centre for Trade and Sustainable Development

INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial – Brasil

LPI – Lei da Propriedade Industrial

OMPI - Organização Mundial da Propriedade Intelectual

OMS - Organização Mundial de Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

TBA - European Technical Board of Appeal

TRIPS - Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio

UE – União Europeia

UNCTAD - United Nations Conference on Trade and Development

US CCPA - US Court of Customs and Patent Appeals

USPTO - United States Patent and Trademark Office

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Compostos Enantioméricos e a Indústria Farmacêutica	1
1.2 A estratégia de <i>chiral switches</i>	3
1.3 <i>Chiral switches</i> na perspectiva de evergreening e impactos na saúde pública	5
1.4 Exemplos de casos de patenteabilidade de enantiômeros.....	12
1.5 Metodologia	15
2 CHIRAL SWITCH: PATENTE DE SELEÇÃO OU NÃO?.....	17
2.1 INPI.....	17
a) Patentes de Seleção	17
b) Chiral Switches	18
2.2 EPO	20
a) Patentes de Seleção	20
b) Chiral switches	21
2.3 USPTO.....	23
a) Patentes de seleção	23
b) Chiral switches	26
2.4 <i>Chiral switches</i> na visão de outros escritórios ou organizações	32
2.4.1 Austrália	32
2.4.2 Índia	34
2.4.3 Reino Unido.....	35
2.4.4 China.....	35
2.4.5 Organização Mundial da Saúde – OMS	36
3 O CASO LIPITOR	37
3.1 O medicamento Lipitor	37
3.2 Lipitor e suas respectivas patentes – um caso de <i>chiral switch</i>	39
3.2.1 EP 0247633	40
3.2.2 WO 89/07598	41
3.2.3 EP 0409281	44
3.3 A análise administrativa da patente enantiomérica.....	50
3.3.1 USPTO – Estados Unidos	52
3.3.2 EPO – Europa	56
3.3.3 INPI – Brasil.....	58
3.4 A análise judicial da patente enantiomérica	61
3.4.1 Estados Unidos	62
3.4.2 Reino Unido.....	69
3.4.3 Austrália	74
3.4.4 Brasil.....	80
3.4.5 Análise das decisões	86
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	92
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95

1 INTRODUÇÃO

1.1 Compostos Enantioméricos e a Indústria Farmacêutica

As substâncias químicas que não possuem elemento de simetria no arranjo espacial de seus grupos ligantes, conhecidos como compostos quirais, podem apresentar-se na forma de dois enantiômeros – tipo de estereoisômero nos quais as moléculas possuem geometria e disposição espacial de seus átomos igual à imagem espectral do seu par complementar (ORLANDO ET AL., 2007). Fármacos enantioméricos recebem maior atenção em estudos farmacológicos, pois as vias sintéticas de fármacos quirais, em sua maioria, não são estereosseletivas levando à formação de ambos os enantiômeros (ROMERO, 1998.). Devido a este fato, muitos produtos farmacêuticos são constituídos pelo o que é conhecido de mistura racêmica, mistura em partes iguais de dois enantiômeros. Quando um desses enantiômeros pode ser isolado e, ainda assim, apresenta efeitos terapêuticos, este é chamado fármaco enantiomérico (BENNETT ET AL., 2003).

A nomenclatura destes compostos foi inicialmente baseada na direção de rotação da luz polarizada sendo designado (+) ou “d” (desvio para a direita) e (-) ou “l” para levógero (desvio para a esquerda). Embora “d” e “l” sejam considerados obsoletos, eles continuam sendo utilizados em nomenclatura de fármacos. A nomenclatura mais precisa é baseada na orientação espacial absoluta dos grupos no centro quiral usando R/S, associada à direção de rotação da luz polarizada, +/--. Assim, um enantiômero pode ser S(+), S(-), R(+) ou R(-). Já os termos eutômero e distômero referem-se ao enantiômero terapeuticamente mais e menos ativo, respectivamente (BLAKE; RAISSY, 2013)

O desenvolvimento tecnológico para a produção de fármacos enantiomericamente puros é relevante para a indústria farmacêutica, tendo em vista que tais compostos podem

apresentar as seguintes vantagens farmacodinâmicas e farmacocinéticas: redução da dose total, a simplificação da dose-resposta, a ausência de variabilidade inter-compostos e a diminuição da toxicidade ligada ao isômero inativo, dentre outras (CALDWELL, 1997).

Em virtude dos possíveis benefícios, em 1992, a agência de vigilância sanitária americana (Food and Drug Administration - FDA) publicou uma normativa estimulando o desenvolvimento de novos fármacos estereoisoméricos (ESTADOS UNIDOS, 1992). Em sequência, ao final de 1993, o Comitê de Registro de Produtos Medicinais da União Européia lançou um guia de investigação de substâncias ativas quirais, no qual destaca-se a informação de que a escolha por uma mistura racêmica, ao invés do composto enantiomérico isolado, deve ser explicada (UNIÃO EUROPÉIA, 1993). Semelhante guia para a indústria foi publicado pelo governo canadense intitulado *"Stereochemical Issues in Chiral Drug Development"* (Questões estereoquímicas no desenvolvimento de fármacos quirais) em 2000 (CANADÁ, 2000).

Caner et al. (2004), após pesquisa em uma base de dados que lista todos os novos fármacos lançados a cada ano mundialmente, encontrou que, entre 1983 e 1986, mais fármacos racêmicos foram aprovados (32%) quando comparados à fármacos enantiomericamente puros; e fármacos quirais excediam às outras duas categorias. Já entre 1999-2002, esse percentual de racematos diminuiu drasticamente para 8%. O percentual de fármacos enantiomericamente puros alcançou 50% pela primeira vez em 1998, superando 60% entre 2000 e 2001. Em 2003, nenhum fármaco foi introduzido no mercado americano como mistura racêmica (MILLER; ULLRICH, 2008, apud CARTER, 2004, p.762) e, em 2004, houve somente o lançamento de um racemato, a Gemifloxacina (MILLER; ULLRICH, 2008, apud CARTER, 2005, p.762). Assim, é provável que a diminuição no desenvolvimento de racematos ao longo dos anos possua estreita relação com a publicação dos guias pelas agências regulatórias.

1.2 A estratégia de *chiral switches*

Muito frequentemente, os dois enantiômeros de um fármaco quiral não estão protegidos por patentes, diferentemente do correspondente composto racêmico que está protegida pela chamada patente base (AGRANAT; CANER, 1999). Se os dois enantiômeros de um composto quiral apresentam diferenças significativas (farmacológicas, farmacocinéticas e/ou farmacotécnicas) entre si ou entre estes e a mistura racêmica, é possível obter uma patente para um ou ambos enantiômeros em adição a uma patente pendente de análise e/ou vigente para o correspondente racemato, denominadas patentes correspondentes (AGRANAT; CANER, 1999). Patentes de enantiômeros e suas patentes bases constituem a estratégia denominada *chiral switches* (AGRANAT; CANER; CALDWELL, 2002).

Companhias de estratégias ofensivas geralmente buscam um regime de apropiabilidade forte, isto é, ambientes que permitam uma boa proteção patentária, seja pela concessão de uma patente de amplo escopo ou pela concessão de uma família de patentes de invenções relacionadas que ampliam o tempo de exclusividade de mercado (PISANO; TEECE, 2007). Desta forma, empresas que desejam proteger alguma patente principal se empenham em patentear substitutos no intuito de construir um tipo de barreira patentária (PISANO; TEECE, 2007) seja através de formulações clinicamente superiores (ex.: novo sistema de liberação do composto ou liberação controlada) ou modificações químico-farmacêuticas (melhorias farmacocinéticas, melhorias no perfil de efeitos adversos, isolamento de isômeros, pró-fármacos, etc.). Neste contexto, empresas inovadoras (*brand-name*) estabelecem patentes de enantiômeros com datas de prioridade notavelmente depois daquelas correspondentes à patente básica (AGRANAT; SILVY, 2010). Este é o caso da empresa Eli Lilly que se utilizou da estratégia *chiral switch* ao patentear enantiômeros isolados de um metabólito da fluoxetina (norfluoxetina). Ou seja, compostos químicos foram

aperfeiçoados a partir de medicamentos já comercializados e patenteados pela própria Eli Lilly. Similarmente, a empresa Astra AB (Suécia) patenteou o composto perprazol (enantiômero (S) – (-) do omeprazol) em 1998 (US 5714504). O patenteamento deste fármaco não impediu que fossem lançados no mercado diversas versões de omeprazol (patentes deste fármaco expirariam entre 2005 e 2016). Porém, se configurou como uma estratégia frente a empresas de medicamentos genéricos, uma vez que apresentou ao mercado um componente de maior efetividade terapêutica (AGRANAT; CANER, 1999).

As firmas inovadoras defensivas, por sua vez, conseguem através do sistema de patentes direcionar suas pesquisas na melhoria de fármacos já patenteados por terceiros seja na tentativa de adquirir novos mercados de uma forma mais assertiva (direcionada à resolução de enantiômeros, por exemplo) ou seja no intuito de alavancar renda com acordos extrajudiciais. O caso dos medicamentos anestésicos isoflurano e desflurano é um exemplo deste tipo de estratégia realizada pela empresa Sepracor Inc. (Estados Unidos - EUA). Os fármacos citados eram inicialmente administrados como misturas racêmicas. Em 1993, a Sepracor obteve as patentes americanas (US 5114714 e US 5114715) que reivindicavam os isômeros R e S de cada um desses compostos, alegando indução e manutenção da anestesia com menor quantidade de efeitos adversos quando comparado à mistura racêmica. A Sepracor também logrou êxito na obtenção das patentes americanas US 5589511 e US 5648396 que reivindicavam os enantiômeros (S)-(+)-fluoxetina e (R)-(-)-fluoxetina respectivamente, alegando menor quantidade de efeitos adversos e novo uso terapêutico (tratamento de enxaqueca). As patentes da fluoxetina (US 4018895, US 4194009 e US 4314081), enquanto mistura racêmica, pertenciam à empresa Eli Lilly and Company (EUA). A estratégia utilizada pela Sepracor resultou em um acordo de licenciamento, permitindo que a Eli Lilly desenvolvesse exclusivamente e comercializasse mundialmente a (R)-fluoxetina (AGRANAT; CANER, 1999). A Sepracor se tornou uma empresa especialista nesta

estratégia, tendo obtido versões de patentes de enantiômeros isolados de 16 fármacos quirais previamente vendidos como racematos por outras indústrias (STINSON, 1998).

Portanto, promover melhorias em produtos já comercializados é convidativo para empresas com ambas as estratégias – ofensivas e defensivas – tendo em vista o menor risco econômico quando comparado ao desenvolvimento de um novo composto, seja por questões de conhecimento prévio da eficácia farmacológica, facilidade no processo de aprovação regulatória ou difusão do produto no mercado. Todavia, as melhorias enfrentam maiores obstáculos na proteção por patentes, já que as mesmas derivam de algo já existente, o que torna mais ponderada a análise da novidade e atividade inventiva.

1.3 *Chiral switches* na perspectiva de evergreening e impactos na saúde pública

Os requisitos de patenteabilidade são novidade, atividade inventiva e aplicação industrial, além de outras condições como a descrição da invenção de forma clara e suficiente, permitindo a sua reprodução e a fundamentação das reivindicações. Dentro do sistema de patentes, há as chamadas patentes de seleção - aceita por inúmeros escritórios de propriedade intelectual – que se caracterizam pela revelação de membros selecionados a partir de uma classe previamente conhecida com base em propriedades superiores (GRUBB, 1986; VIELLEFOSSE, 1990). As patentes de seleção, devido à sua característica peculiar de partir de uma classe já revelada, possuem regras especiais de análise que serão detalhadas posteriormente neste trabalho. Para o presente tópico, o importante é ressaltar que há quem argumente que a doutrina de patentes de seleção permite ao titular da patente “*to evergreen*” a invenção (AGRANAT; SILVY, 2010).

“*Evergreening*” (sempre verde) não é um conceito formal na legislação patentária. É o termo usado para se referir às inúmeras formas pelas quais detentores de patentes

farmacêuticas utilizam a lei e processos regulatórios para estender seus monopólios, principalmente aqueles relacionados a medicamentos de alta lucratividade (FAUNCE; LEXCHIN, 2007). Envolve reivindicações de modificações no ativo farmacêutico original em invenções separadas (teia de patentes secundárias incluindo sais, polimorfos, isômeros, formulações, formas de dosagem etc.) que estendem o período de exclusividade de forma a impedir a entrada de produtos farmacêuticos equivalentes no mercado ou aumentar posição de barganha em relação a outras companhias (MOIR; PALOMBI, 2013; CORREA, 2007).

Em uma *chiral switch*, se uma empresa primeiramente patenteia um específico grupo de compostos para obter 20 anos de monopólio e, posteriormente, tenta obter mais 20 anos selecionando um grupo especial entre eles, isto pode parecer abuso de direitos de patentes (GRUBB, 1986). Por conseguinte, não é de se surpreender que a validade de patente de enantiômeros seja questionada com base em falta de novidade (inclusive antecipação), evidências óbvias, falta de utilidade, insuficiência de revelação, seleção inválida, falsa sugestão, informações errôneas e duplo patenteamento, especialmente quando os enantiômeros são explicitamente reivindicados na patente base (AGRANAT; SILVY, 2010).

Se existe a discussão de que patente de seleção é uma prática de *evergreening*, no caso de *chiral switches*, esta discussão torna-se ainda mais veemente. Os compostos enantioméricos realmente são elucidados a partir de uma classe previamente revelada, porém possuem novidade e atividade inventiva questionável devido ao pequeno tamanho da classe base, à fácil identificação de carbonos quirais e respectivos enantiômeros, além do conhecimento prévio de que enantiômeros podem demonstrar resultados distintos de eficácia e segurança.

Grandes empresas farmacêuticas argumentam que o gerenciamento do ciclo de vida de patentes resulta em melhorias para a sociedade no âmbito da saúde e que muitos fármacos

poderiam não ter tido progressos em eficácia e segurança se não fosse a expectativa de proteção por patente. Contrariamente, alguns defendem que, se as melhorias são insignificantes, as patentes *evergreening* incorrem em um prejuízo superior ao benefício social, tendo em vista o alto custo associado à entrada tardia de medicamentos genéricos no mercado (MOIR; PALOMBI, 2013).

Moir e Palombi (2013) realizaram um estudo sobre patentes de medicamentos consideradas estratégias de *evergreening* e o impacto econômico das mesmas para a sociedade em termos de impostos pagos na Austrália. A decisão judicial que manteve a concessão da patente do composto omeprazol combinado a um processo conhecido de liberação controlada resultou em uma transferência de US\$460 milhões de dinheiro público para a empresa AstraZeneca. Assim como, a manutenção da patente do enantiômero do fármaco citalopram custou US\$36-47 milhões à população. Por outro lado, a decisão judicial de invalidar a patente de uma formulação de liberação controlada de venlafaxina economizou à população US\$159 milhões. Ou seja, patentes *evergreening* possuem grande impacto econômico tanto para a indústria quanto para a sociedade.

Na perspectiva industrial, *evergreening* possui um risco para a empresa que busca explorá-lo. Resolver o racemato é um desafio técnico, pois cada enantiômero tem as mesmas propriedades químicas e, portanto, métodos tradicionais de separação como destilação fracionada ou cromatografia podem não funcionar (DARROW, 2007). Ademais, a aprovação para comercialização inclui todos os protocolos de testes clínicos exigidos para um fármaco novo. Assim, a empresa incorre em custos de pesquisa e desenvolvimento (P&D) para lançar o fármaco sucessor no mercado. Neste cenário, a empresa pode perder o recurso empreendido caso o novo fármaco não apresente o esperado nível de eficácia e segurança ou não consiga substituir o medicamento original após lançamento (DWIVEDI et al., 2010). Além disso, a maioria das estratégias *evergreening* envolve litígios. Embora grandes companhias

farmacêuticas tenham melhores condições para enfrentar essas disputas, isto representa prejuízo financeiro (DWIVEDI et al., 2010).

De toda forma, o sistema de patentes é visto como poroso pela indústria e, portanto, permissivo a requerimentos com passo inventivo duvidoso ou inexistente. As vantagens comerciais conferidas ao se obter patentes *evergreening* podem ser significativas e compensar os custos envolvidos na preparação e envio dos requerimentos (CORREA, 2007).

Na perspectiva da saúde pública (no tocante ao custo dos tratamentos), sabe-se que o estado da técnica relacionado a estereoisômeros não permaneceu estático, assim as técnicas de resolução de racematos foram aperfeiçoadas, facilitando o desenvolvimento de fármacos enantiomericamente puros. Tais técnicas podem ser aplicadas ou adaptadas a diversos compostos sem exigir um trabalho intelectual extraordinário. Tendo em vista que a suposta invenção não é suficientemente surpreendente a partir do estado da técnica, não haveria justificativa para uma restrição econômica ao acesso a medicamentos pela população por um longo período de tempo. Segundo Correa (2007), companhias locais em países em desenvolvimento são normalmente incapazes de sustentar batalhas legais longas e custosas para manter seu direito de competir, ou desafiar patentes inválidas ou se defender contra processos de infração. Ademais destes, os consumidores também ficam indefesos, porque não são organizados o bastante e tampouco possuem os recursos para se envolver com litígios desta área.

Os requerimentos do Acordo TRIPS (*Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* ou Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio) para a concessão de patentes – novidade, passo inventivo e aplicabilidade industrial – estão abertos à interpretação da legislação nacional (CORREA, 2007). De acordo com Li (2008), as flexibilidades do TRIPS devem ser aplicadas conforme o contexto econômico de cada país. A extensão da patente, a duração e a análise dos

critérios da patenteabilidade são três grandes instrumentos do sistema. A duração da patente é universal, porém os outros dois instrumentos devem ser combinados de forma a potencializar o poder de mercado nacional. Por exemplo, adotar critérios de patenteabilidade mais rigorosos é uma forma de reduzir o potencial de patentes bloqueadoras de mercado.

O critério de atividade inventiva, de forma geral, é atendido quando, para um técnico no assunto, a invenção não decorre de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica. Neste contexto, a visão de Correa (2007) é que o conceito de uma “pessoa hábil na arte” (técnico no assunto) é uma ficção legal crucial para determinar o grau de rigidez do padrão de patenteabilidade. Esse padrão, se definido corretamente, deve garantir que patentes só sejam concedidas quando uma contribuição técnica genuína for feita. Se um padrão baixo for adotado, patentes podem ser conferidas para desenvolvimentos marginais ou até triviais. Isso pode, então, impedir erroneamente competição legítima e inovações posteriores.

De acordo com Shadlen (2001), inovações incrementais e radicais não são mutuamente exclusivas. Empresas podem executar projetos em ambos os tipos de inovação; e o sistema de patentes pode recompensá-los igualmente. Todavia, na prática, dada às diferenças de capacidade, o efeito de um regime de patente, em um país em desenvolvimento, que recompensa tanto inovações incrementais quanto inovações radicais é que países estrangeiros dominarão em ambos os campos.

Li (2008) realizou uma comparação dos impactos causados pelas diferentes formas de implementação do TRIPS na China e na Índia. Como introdução, são citados alguns estudos sobre a relação entre fortes direitos de propriedade industrial e o impacto destes na sociedade de países em desenvolvimento, concluindo que essa relação ainda não está definida. Com base nisso, a autora considerou que China e Índia seriam países com características peculiares para estudar esta temática. A China foi tida como um país de alto padrão de proteção patentária, pois tornou obrigatória a proteção de produtos farmacêuticos desde 1993. A Índia

somente o fez após 2005 e, portanto, considerado um país com baixo padrão de proteção patentária. Ademais deste dado, a autora faz uma explanação que demonstra que a Índia tomou ações protecionistas do mercado interno, diferentemente da China. A pesquisa concluiu que a China apresentou um cenário mais crítico quando comparada à Índia, tendo em vista o custo mais elevado dos medicamentos, menor disponibilidade de fármacos e capacidade de inovação nacional subdesenvolvida.

Porém, há também quem defenda que os atuais critérios de novidade e atividade inventiva impossibilitam que diversos fármacos que poderiam ser benéficos à população cheguem ao mercado. Quanto à novidade, muitas vezes um composto é revelado prematuramente (em literaturas científicas, por exemplo) como um provável fármaco para alguma enfermidade, no entanto, essa mera revelação já impossibilita a proteção patentária sem que ao menos tal fármaco tenha sido submetido aos exames clínicos de segurança e eficácia. Ou seja, a revelação do possível fármaco desencoraja o desenvolvimento do mesmo por falta de previsão de retorno financeiro para as indústrias farmacêuticas. De forma semelhante, o critério de atividade inventiva também desencoraja o desenvolvimento/melhoramento de fármacos através da química medicinal por serem vulneráveis à obviedade a partir do estado da técnica. O problema real é a natureza do requisito de atividade inventiva que impede o patenteamento dos compostos que, aparentemente, seriam os mais promissores. Sob esta ótica, os custos de desenvolvimento e comercialização destes medicamentos são ignorados (não existe recompensa econômica para tal) e os critérios de patenteabilidade podem ser vistos como prejudiciais ao progresso da ciência farmacêutica. Portanto, as consequências para a saúde pública são incalculáveis, pois não se sabe quantos compostos são excluídos pelas indústrias farmacêuticas em seus projetos de desenvolvimento e quantos deles poderiam tornar-se um medicamento (ROIN, 2009).

Assim, considerando-se que os países têm liberdade para determinar o grau de rigidez do padrão de novidade e atividade inventiva para concessão de patentes, conclui-se que é uma questão de escolha política: usar o processo de exame de patente para priorizar a saúde (exame rigoroso resultando em poucas patentes hoje, mas medicamentos de menor custo no futuro) ou inovação (exame mais permissivo resultando em mais patentes, contudo medicamentos de alto custo) (SHADLEN, 2011).

Segundo Roin (2009), períodos adequados de exclusividade de mercado - administrados pelas agências regulatórias de vigilância sanitária - seriam uma solução mais sensível para a problemática de fármacos não-patenteáveis, mas que demandam esforços financeiros para desenvolvê-los (principalmente devido aos exames clínicos exigidos). Esta proposta possui a vantagem de não alterar os conceitos de novidade e atividade inventiva. A abertura de exceções quanto à novidade e atividade inventiva possui um limiar tênue e poderia resultar em táticas de bloqueio de mercado ainda mais impactantes do que as já existentes. Outra opção para Roin (2009) seria o financiamento dos testes clínicos exigidos pelas agências regulatórias pelo governo. Desta forma, fabricantes de genéricos entrariam no mercado imediatamente após a aprovação do medicamento, poupando os consumidores dos altos preços de fármacos patenteados com ofertas de outras possibilidades terapêuticas. Todavia, essa opção é menos viável, já que envolve articulações político-administrativas de alta complexidade.

Acrescenta-se a essa discussão a pesquisa de Blake e Raissy (2013) sobre as vantagens terapêuticas de medicamentos contendo compostos enantiomericamente isolados desenvolvidos para tratamento de distúrbios respiratórios em comparação ao medicamento racêmico. Os autores evidenciaram que para os fármacos albuterol, formoterol e cetirizina não há diferenças clínicas significativas no uso do medicamento contendo a mistura racêmica ou somente o eutômero, ainda que haja diferenças farmacodinâmicas ou farmacocinéticas entre

os enantiômeros *per si*. Portanto, no caso destes medicamentos, provavelmente, a melhor escolha terapêutica seria a mistura racêmica tendo em vista o menor custo do medicamento *versus* resultados clínicos similares. Somente se explicaria o uso do enantiômero puro nos casos em que o distômero apresentasse relevante toxicidade, tendo em vista os efeitos prejudiciais à saúde deste. Caso contrário, os custos de desenvolvimento e produção com a resolução da mistura racêmica não seriam justificáveis com base em melhorias terapêuticas significativas. A temática carece de estudos com essa abordagem.

Conclusões como a deste estudo poderiam invalidar a patente do composto enantiomérico. Exames clínicos, de forma geral, não são avaliados no exame de mérito de uma patente, pois não foram realizados à época do depósito e não há exigência para tal. Porém, podem ser realizados posteriormente e apresentados como prova em processos administrativos e/ou judiciais de nulidade de patentes. No entanto, este mecanismo é subutilizado pela população e atores do sistema.

1.4 Exemplos de casos de patenteabilidade de enantiômeros

O caso mais antigo envolvendo esta temática se deu em 1960 nos EUA, no qual a corte (*US Court of Customs and Patent Appeals* – US CCPA) decidiu pela não patenteabilidade dos isômeros (-)-1- ciclohexil-1-fenil-3-piperidinopropan-1-ol e (-)-1- ciclohexil-1-fenil-3-pirrolidinopropan-1-ol, que apresentavam atividade terapêutica superior ao isômero (+), pois já era previsto no estado da arte que as propriedades fisiológicas de dois antípodas podem ser consideravelmente diferentes (AGRANAT; CANER, 1999 apud US CCPA case Re Adamson and Duffin, 1960, p. 315). Porém, alguns anos depois (em 1978), a própria US CCPA reconheceu a patenteabilidade dos compostos (-)- e α -(-)-N-metilbenzomorfina por possuírem uma inesperada combinação de propriedades (potênci-

analgésica comparável à morfina associada à analgesia não causadora de dependência) (AGRANAT; CANER, 1999).

Em relação à União Européia (UE), o primeiro caso data de 1990. A patente européia 2800B2 que requeria compostos opticamente ativos dos derivados do ácido α - fenoxipropionico foi recusada pelo *European Technical Board of Appeal* (TBA) por falta de inventividade, já que testes em busca de diferenças quanto à atividade fisiológica de isômeros são rotineiros na pesquisa (AGRANAT; CANER, 1999). Em contrapartida, Burdon e Singleton (2009) mencionam o caso levofloxacino - ocorrido na União Européia - com decisão judicial a favor da patenteabilidade de composto enantiomérico isolado de mistura racêmica previamente patenteada. O fármaco levofloxacino é um enantiômero do composto racêmico ofloxacino, membro da classe de quinolonas (agente anti-microbiano). A companhia Generics Limited (Reino Unido) questionou judicialmente a validade da patente do fármaco levofloxacino de titularidade de Daiichi Pharmaceutical Co. Ltd (EP (UK) 0 206 283) e, por consequência, a validade do Certificado de Proteção Complementar – CPC (certificado de proteção para medicamentos permitido a nível da UE com objetivo de remediar as disparidades e insuficiências da proteção conferida atualmente pelos diversos sistemas nacionais de patentes (COMUNIDADE EUROPÉIA, 1992). Generics expôs que, a partir do estado da arte envolvendo o composto ofloxacino, para um técnico no assunto, era possível claramente identificar que a molécula possuía um centro quiral e, portanto, dois enantiômeros, dentre eles o levofloxacino. A decisão judicial destacou que o estado da arte do fármaco ofloxacino não contemplava a demonstração ou sugestão de resolução da mistura racêmica em seus dois enantiômeros, estando o critério de novidade dentro da legalidade. Ademais, a descoberta não poderia ser classificada como óbvia tendo em vista os consideráveis experimentos científicos requeridos para a resolução do enantiômero.

Portanto, percebe-se que a questão da patenteabilidade do fármaco enantiomérico como sucessor da mistura racêmica não é pacífica. Em decorrência disto, patentes de enantiômeros da maioria dos medicamentos envolvendo *chiral switches* – Lipitor (atorvastatina cálcica), Plavix (bisulfato de clopidogrel), Nexium (esomeprazol magnésio), Lexapro/Cipralex (oxalato de escitalopram), Levaquin/Tavanic (levofloxacino), Xopenex (hidracloridrato de levalbuterol), Focalin (hidracloridrato de metilfenidato), Altace (ramipril), Seractil (dexibuprofeno), Xyzal (dicloridrato de levocetirizina), Lunesta (zopiclona), Nuvigil (armodafinila) e Aderall XR (anfetamina e sais de dextroanfetamina) – tem sido contestadas juridicamente (AGRANAT; SILVY A, 2010).

Tendo em vista o exposto, entende-se como relevante um estudo comparativo das diretrizes aplicadas em casos de *chiral switches* pelos escritórios nacionais e regionais de propriedade intelectual, assim como de decisões judiciais, no intuito de identificar as diferentes lógicas de análise nesta temática tanto na teoria quanto na prática. Por conseguinte, buscou-se um medicamento dentre os listados anteriormente para ser estudado de forma pormenorizada no tocante às decisões quanto à sua patenteabilidade.

A literatura revelou que o medicamento Lipitor (princípio ativo: atorvastatina cálcica) foi destaque mundial em vendas, sendo o medicamento de maior impacto econômico dentre os envolvidos na temática de *chiral switches* (DWIVEDI et al., 2010; PATEL, 2009; LESSONS, 2011; LEDFORD, 2011). Destarte, considerou-se o Lipitor um caso singular e de interesse público, tendo em vista as consequências econômicas geradas pela concessão ou não das patentes referentes ao fármaco atorvastatina cálcica tanto para as indústrias farmacêuticas como para o consumidor final.

Assim sendo, a pesquisa propõe como objetivo geral identificar o entendimento de escritórios governamentais de propriedade intelectual sobre *chiral switches*, correlacionando-

o com as decisões administrativas e judiciais tomadas em relação à patente enantiomérica do medicamento Lipitor.

O objetivo geral será realizado através dos seguintes objetivos específicos:

- a) Analisar detalhadamente as diretrizes acerca de patentes de seleção e *chiral switches* dos escritórios governamentais dos Estados Unidos (*United States Patent and Trademark Office* -USPTO), União Européia (*European Patent Office* - EPO) e Brasil (Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI), investigando as possíveis correlações entre as duas matérias.
- b) Apresentar os principais casos que embasam as diretrizes na existência dos mesmos.
- c) Pesquisar diretrizes sobre *chiral switches*, que possam ter relevância para o estudo, provenientes de organizações diversas das já mencionadas.
- d) Investigar decisões administrativas acerca da patente enantiomérica do medicamento Lipitor, focando principalmente naquelas emitidas pelo USPTO, EPO e INPI.
- e) Investigar decisões judiciais acerca da patente enantiomérica do medicamento Lipitor, focando principalmente nos casos ocorridos nos Estados Unidos, Europa e Brasil.

1.5 Metodologia

O presente estudo caracteriza-se como exploratório, pois examina um tema pouco estudado, permitindo a familiarização com entendimentos relativamente desconhecidos a partir de contextos particulares. Este tipo de estudo determina tendências e identifica áreas e relações potenciais entre variáveis (SAMPLIERI; COLLADO; LUCIO, 2013). Associada ao estudo exploratório, usar-se-á a pesquisa documental tanto no levantamento das políticas nacionais e internacionais acerca de *chiral switches* como no estudo do caso do medicamento Lipitor.

No intuito de investigar como a temática de *chiral switch* é tratada, foram escolhidos os escritórios governamentais de propriedade industrial dos Estados Unidos (USPTO), Europa (EPO) e Brasil (INPI) devido às suas relevâncias política e econômica. Apesar de o estudo enfatizar as diretrizes e decisões dos três órgãos citados, este não se limitou aos mesmos, sendo expostas informações de outras organizações que foram interpretadas como relevantes para a discussão. As diretrizes de exame de patentes analisadas foram obtidas diretamente dos sites dos escritórios mencionados. Já as decisões administrativas em relação às patentes do medicamento Lipitor, no caso do EPO e do USPTO, foram estudadas através dos *Global dossiers* presentes na base de dados do EPO, os quais especificam cronologicamente os atos administrativos inerentes a cada decisão. A decisão administrativa do INPI foi analisada diretamente na base de dados do próprio órgão, pois o documento brasileiro não consta na família de patentes do EPO, já que estava inserido no contexto de patentes *pipeline*.

No tocante às decisões judiciais, foram coletados dados durante a revisão bibliográfica que referenciassem as decisões originais de interesse (Estados Unidos, Europa e Brasil). Com estes dados, foram realizadas buscas na base de dados *Lexis Nexis*, na qual foi possível encontrar as decisões dos Estados Unidos e Reino Unido (representando uma decisão europeia) na íntegra. A ação judicial no Brasil ainda está em andamento e os dados sobre a mesma foram coletados no próprio INPI mediante autorização da procuradoria do órgão. A ação judicial ocorrida na Austrália mostrou-se relevante para o estudo por motivos que serão posteriormente expostos. Esta decisão pode ser consultada na íntegra no site da justiça federal australiana. Semelhantemente às diretrizes de exame, foram expostas outras decisões judiciais encontradas na literatura, porém de forma resumida.

Após a coleta de dados, as diretrizes em relação à *chiral switches*/patentes de seleção e decisões (administrativas e judiciais) em relação ao medicamento Lipitor foram comparadas entre si, destacando-se as semelhanças e diferenças encontradas.

O presente estudo divide-se em quatro capítulos, sendo o primeiro esta introdução caracterizada como revisão bibliográfica, dois capítulos subsequentes de demonstração e análise de resultados e, por fim, as considerações finais.

2 CHIRAL SWITCH: PATENTE DE SELEÇÃO OU NÃO?

Conforme mencionado, a patenteabilidade de enantiômeros em uma *chiral switch* pode ser interpretada como um caso extremo de patente de seleção, tendo em vista que a classe previamente revelada pode ser extremamente pequena (o racemato). Porém, pelo mesmo motivo, questiona-se se a revelação da classe não seria equivalente à revelação dos membros isoladamente (AGRANAT; CANER, 1999).

No intuito de investigar a relação entre patentes de seleção e *chiral switches*, foram analisadas as diretrizes de exame de patentes do INPI, EPO e USPTO, buscando o entendimento de cada escritório sobre estas duas matérias e possíveis correlações. Desta forma, inicialmente, expõe-se o entendimento de cada escritório sobre patentes de seleção e, posteriormente, sobre *chiral switches*.

2.1 INPI

a) Patentes de Seleção

As Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente (Bloco II – Patenteabilidade) do INPI (BRASIL, 2016) destinam um subitem para patentes de seleção nos capítulos referentes à novidade (subitens 4.19 a 4.25) e atividade inventiva (subitens 5.31 a 5.34), iniciando com a seguinte definição:

Uma invenção por seleção consiste em selecionar elementos individuais, subconjuntos ou faixas dentro de uma descrição genérica do estado da técnica, quer seja dentre opções para substituintes em um composto, componentes presentes em composições ou faixas de parâmetros de processos, e que apresentem propriedades particulares e inesperadas, em relação ao estado da técnica mais próximo.

Para o INPI, o requisito de novidade é atendido quando a matéria objeto de um pedido de patente de seleção não foi especificamente revelada (estar textualmente concretizado na forma de exemplos, testes, resultados, listas e tabelas, por exemplo) no estado da técnica. Os dados revelados anteriormente não devem permitir a efetiva reprodução do produto e/ou processo requerido.

Quanto à atividade inventiva, o fator a ser analisado é se a seleção traz um efeito técnico inesperado claramente demonstrado, sem que existam indicações que induziriam um técnico no assunto a realizar esta seleção em particular. O efeito técnico não deve ter sido especificamente antecipado e deve ser exclusivo do grupo selecionado (os outros compostos da classe genérica não podem apresentá-lo).

b) Chiral Switches

As Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente (Aspectos relacionados ao exame de pedidos de patente na área química) do INPI (BRASIL, 2017) destinam o capítulo 3 para estereoisômeros (enantiômeros, atropoisômeros e diastereoisômeros), no qual são discutidos os requisitos de novidade e atividade inventiva, além da suficiência descritiva. Ademais, o capítulo trata dos requisitos de patenteabilidade quando o pedido for relacionado a uso e composição farmacêutica. Ressalta-se que esta parte das diretrizes do INPI ainda está em fase de elaboração e os entendimentos aqui explicitados são decorrentes do documento divulgado para consulta pública.

Em se tratando de compostos enantioméricos puros, estes não são considerados novos diante da mistura racêmica previamente revelada, visto que a mistura racêmica já possui ambos.

Em relação à atividade inventiva, o INPI defende que esta é possível se o efeito técnico do composto não é óbvio para um técnico no assunto, como por exemplo, apresentar ação sobre um alvo terapêutico totalmente distinto do originalmente descrito no estado da técnica mais próximo. Quando a finalidade do composto do estado da técnica é conhecida, há uma expectativa de que o estereoisômero puro deste composto apresente esta mesma finalidade. Nesta lógica, o INPI entende que há novidade para reivindicações de uso (não para o composto produto), assim como atividade inventiva, desde que o enantiômero tenha efeito terapêutico e farmacológico diferente daquele da mistura racêmica.

Ressalta-se que as diretrizes do escritório brasileiro somente citam a mudança de finalidade terapêutica ou nova composição farmacêutica para aceitação de atividade inventiva. No entanto, os argumentos mais frequentes de inventividade em pedidos de patente de produtos enantiômeros são efeitos quantitativamente relevantes ou melhoria de efeitos adversos. No contexto de maior atividade do composto, o INPI entende que o técnico no assunto seria motivado a obter o enantiômero isolado com o objetivo de identificar a forma mais adequada à utilização industrial, como por exemplo, a forma estereoisomérica mais ativa (BRASIL, 2017). Ou seja, efeitos quantitativamente proeminentes são citados como exemplo de argumentação não suficiente para comprovação de atividade inventiva. No entanto, não é feita menção aos casos de melhoria de efeitos adversos.

Portanto, para o INPI, as *chiral switches* não são consideradas um caso extremo de patente de seleção quanto ao critério de novidade, pois a revelação do racemato implica necessariamente na revelação dos respectivos enantiômeros, exceto nos casos de novo uso terapêutico e composição farmacêutica. Quanto ao critério de atividade inventiva, as duas

matérias são analisadas/exemplificadas de forma que não demonstra correlações entre as mesmas.

2.2 EPO

a) *Patentes de Seleção*

As diretrizes do EPO - *Guidelines for examination* - (ESCRITÓRIO EUROPEU DE PATENTES, 2016), no capítulo relacionado à novidade (capítulo VI da parte G - Patenteabilidade), destina o sub-item 8 para invenções de seleção, no qual são discutidos o requisito de novidade para compostos reivindicados individualmente ou sub-classes. Ademais, no capítulo relacionado ao passo inventivo (capítulo VII da parte G - Patenteabilidade), destina o sub-item 12 para este tipo de invenção.

De acordo com o EPO (2016), “invenções de seleção lidam com a seleção de elementos individuais, sub-classes ou sub-intervalos, que não foram explicitamente mencionados, dentre uma classe conhecida mais ampla”. Para determinar a novidade de uma seleção, deve ser decidido se os elementos selecionados são revelados de forma individualizada (concreta) no estado da arte. O EPO utiliza o princípio “duas listas” para facilitar essa análise: uma seleção a partir de uma única lista de elementos especificamente revelados não confere novidade. Porém, se feita uma seleção a partir de duas ou mais listas de considerável tamanho para se obter uma combinação específica de características (por exemplo, composto resultante de duas ou mais listas de substituintes possíveis da fórmula genérica), não especificamente reveladas no estado da arte, há novidade.

A atividade inventiva, por sua vez, estará presente se a seleção estiver ligada a um efeito técnico particular (todos os elementos devem apresentar o efeito inesperado), e se não

houver informações que conduzam o técnico do assunto à seleção. O efeito técnico pode ser o mesmo da classe mais ampla previamente conhecida, mas neste caso teria que demonstrar um grau inesperado de atividade. Deve ser considerado se o técnico no assunto teria selecionado os compostos reivindicados na expectativa de resolver o problema técnico existente ou na expectativa de obter alguma melhoria ou vantagem. Se a resposta for negativa, a reivindicação envolve um passo inventivo.

b) Chiral switches

O EPO, além das diretrizes, disponibiliza de forma atualizada (última edição data de julho de 2016) os casos decididos pela segunda instância separados por temáticas (*Case Law of the Boards of Appeal*). No capítulo tocante à patenteabilidade e, mais especificamente, quanto à novidade, pode-se encontrar 3 casos específicos quanto à novidade de enantiômeros (ESCRITÓRIO EUROPEU DE PATENTES, 2016). No item destinado ao passo inventivo, nada é falado diretamente sobre enantiômeros.

O primeiro caso, T 0296/87, revela que o posicionamento da segunda instância do EPO é que a novidade só é prejudicada quando há um ensino técnico específico do qual o enantiômero seja resultado inevitável e/ou quando há uma descrição de forma individualizada do mesmo. O documento correspondente não relatava os enantiômeros (as configurações espaciais não foram indicadas) e tampouco estes constavam no processo de fabricação descrito. Assim, restou entendido que o documento anterior somente revelava o racemato e o enantiômero foi considerado novo. A segunda instância ressaltou que as considerações feitas pelos oponentes não eram cabíveis para o exame de novidade, porém eram relevantes para o exame de atividade inventiva. Quanto a este critério, foi exposto que produzir os enantiômeros isoladamente e testá-los quanto à potência terapêutica é atividade rotineira.

Desta forma, um efeito superior (neste caso, a potência era 4x maior) não pode ser alegado como atividade inventiva se deriva de testes óbvios. Ademais, foi observado que este raciocínio não deve ser generalizado. Casos em que haja mais de um carbono assimétrico, ou o racemato da patente base difira da tendência técnica do estado da arte, ou o enantiômero ativo apresente um resultado distinto (qualitativamente distinto, por exemplo) não necessariamente terão a mesma decisão deste caso.

O segundo caso, T 1048/92, também foi decidido semelhantemente. Apesar do documento base afirmar que a invenção incluía os vários possíveis isômeros opticamente ativos, não havia ensino técnico específico para a produção dos mesmos e tampouco revelação de forma individualizada no documento correspondente. Assim, o critério da novidade foi considerado satisfatório. O critério de atividade inventiva não foi analisado pela segunda instância, pois a decisão de primeira instância foi com base somente no critério de novidade. O processo retornou a primeira instância para prosseguimento da análise do pedido de patente. Em consulta à base de dados do EPO, o documento EP 0294934 – pedido de patente discutido no T 1048/92 – apresentou código B1 que se refere a patentes concedidas. A alegação de atividade inventiva estava relacionada a testes que demonstraram que a concentração na urina do composto requerido era 2x superior (melhor absorção) quando comparado ao estado da técnica.

O último caso, T 1046/97, foi decidido com base nos mesmos argumentos já apresentados, sendo importante salientar que o termo “formas opticamente ativas” deve ser interpretado como contendo qualquer forma estereoquímica, seja ela pura ou uma mistura de enantiômeros. Portanto, tal termo não define as formas estereoquímicas específicas de um composto químico, não podendo ser igualado a uma revelação individualizada do enantiômero. O critério de atividade inventiva não foi analisado pela segunda instância, pois a decisão de primeira instância também foi com base somente no critério de novidade. Em

consulta à base de dados do EPO, o documento EP 0472392 – pedido de patente discutido no T 1046/97 – apresentou código A3 que se refere a pedidos de patente publicados com o relatório de busca. A análise do *Global Dossier* revela que o requerente não respondeu a uma comunicação do escritório, sendo o pedido arquivado definitivamente.

Depreende-se destes casos que o entendimento do EPO é que a novidade do enantiômero não é prejudicada pela revelação anterior da mistura racêmica, porém a *chiral switch* pode ser questionada quanto ao critério de atividade inventiva.

Comparando-se aos critérios de análise para patentes de seleção, pode-se dizer que a novidade em *chiral switches* é avaliada de forma distinta pelo EPO, pois ainda que a classe base somente contenha 01 composto com 01 carbono quiral (portanto, somente dois enantiômeros), os enantiômeros serão considerados novos caso não estejam explicitamente revelados. Ou seja, não haveria como aplicar o princípio “duas listas” neste caso, mas a novidade ainda assim seria válida. Zeman e Zimmer (2008) observam que a visão do EPO é conhecida na literatura como “fotográfica” na medida em que se baseia na interpretação literal do estado da arte. Ou seja, o entendimento é limitado ao que é literalmente individualizado, seja por nomenclatura, fórmula ou método específico de fabricação. O técnico no assunto não amplia essa literalidade aplicando seus conhecimentos gerais. Já a atividade inventiva é analisada de forma similar nas duas matérias.

2.3 USPTO

a) *Patentes de seleção*

As diretrizes do escritório nacional dos Estados Unidos (*Manual of Patent Examining Procedure*) são escritas com base nas decisões judiciais. No tópico referente à antecipação, há o subitem denominado “Situações gênero-espécies”, do qual foi possível estudar o requisito

novidade em casos de patente de seleção (ESTADOS UNIDOS, 2015a). No tópico referente à rejeições quanto à obviedade, há o subitem denominado “Obviedade de espécies quando o estado da arte ensina o gênero”, do qual foi possível estudar o requisito atividade inventiva neste tipo de invenção (ESTADOS UNIDOS, 2015b).

Quanto à novidade, os componentes selecionados serão antecipados quando estes puderem ser visualizados de forma imediata a partir da classe genérica previamente revelada. As diretrizes destacam (ESTADOS UNIDOS, 2015a):

Quando um composto não é especificamente nomeado na referência e se faz necessário selecionar e combinar ensinamentos do estado da arte, por exemplo, selecionar vários substituintes de uma lista de alternativas dadas e posicioná-los em sítios específicos de uma fórmula genérica para obter um composto específico, a antecipação pode somente ser admitida se as classes de substituintes forem suficientemente limitadas ou bem delineadas.

Podem-se encontrar, nas diretrizes americanas, decisões tanto a favor quanto contra a novidade de compostos selecionados. Em *In re Petering*, decidiu-se que o composto requerido era 1 entre 20 possíveis compostos da fórmula genérica e, portanto, foi antecipado pelo estado da arte. Ao contrário, em *In re Meyer*, é ressaltado que “soluções alcalinas de cloro ou bromo” abrangem um grande número de espécies e que a solução de “hipoclorito de metal alcalino” não pode ser dita antecipada pela fórmula genérica. Não há um tamanho definido para a classe genérica de forma que fique caracterizada a visualização imediata, ou seja, o critério de novidade deverá ser analisado caso a caso.

A análise de atividade inventiva mostrou-se a mais detalhada dentre os três escritórios analisados. As diretrizes ressaltam que o fato de um composto reivindicado estar incluído em uma fórmula genérica não necessariamente indica que este composto é óbvio. Inicialmente, deve-se analisar a obviedade através dos chamados fatores de *Graham*:

1. Determinar o escopo e conteúdo do estado da arte:

- A estrutura da classe revelada no estado da arte (incluindo espécies ou subclasses expressamente descritas no estado da arte);

- Qualquer propriedade física ou química e utilidade revelada no estado da arte, assim como qualquer limitação de utilidade e qualquer problema inerente à classe previamente revelada;

- A previsibilidade da tecnologia: quanto maior a imprevisibilidade da tecnologia, mais difícil é inferir que espécies semelhantes em estrutura apresentarão propriedades semelhantes. Ressalta-se que, na análise de obviedade, não é necessária a previsão absoluta, mas sim uma razoável expectativa de sucesso. As diretrizes americanas, neste tópico, citam o caso *In re May* (que envolve patenteabilidade de isômeros) como exemplo: as propriedades analgésicas e não causadoras de dependência não poderiam ser seguramente previstas com base na estrutura química do isômero presente no estado da arte.

- O número de espécies incluídas na classe previamente revelada, levando-se em consideração todas as variantes possíveis. Não há correlação absoluta entre o tamanho da classe previamente conhecida e obviedade. Ou seja, o fato da classe conter um pequeno número de membros não necessariamente anula a atividade inventiva. Porém, uma classe pode ser tão pequena que, considerando todas as circunstâncias, já anteciparia os compostos reivindicados.

2. Avaliar semelhanças e diferenças entre o estado da arte mais próximo e as reivindicações:

- Similaridade estrutural, propriedades e utilidades: é razoável esperar que espécies semelhantes estruturalmente possam apresentar propriedades semelhantes. Dentre diversos casos judiciais que consideraram patentes inválidas por serem óbvias por semelhança

estrutural, as diretrizes americanas citam neste tópico duas decisões que envolvem isômeros: *In re May* e *In re Wilder*. Tais decisões serão detalhadas posteriormente.

3. Determinar o nível de habilidade técnica pertinente à arte (à época do requerimento da patente):

- Avaliar se o estado da arte expressamente fornece razões particulares para selecionar os compostos requeridos, podendo ser utilizados ensinamentos de segmentos científicos equivalentes. Assim como, considerar a velocidade de inovação, a sofisticação da tecnologia e o nível de educação dos trabalhadores ativos no segmento.

Ademais, as diretrizes citam que considerações secundárias (ex.: sucesso comercial, necessidades há tempos sem solução, tentativas fracassadas por terceiros e/ou resultados inesperados) também devem ser avaliadas e investigadas caso a caso e que, não necessariamente, a apresentação dessas provas acarretaria em decisões a favor da não-obviedade. As evidências devem ser especificamente articuladas e analisadas como um todo e não de forma individualizada para uma correta conclusão quanto à obviedade de uma patente de seleção.

b) *Chiral switches*

Em relação à novidade (tópico das diretrizes referente à antecipação), nada é falado especificamente sobre enantiômeros (ESTADOS UNIDOS, 2015a). Porém, é importante mencionar que, na seção respectiva à obviedade, uma das decisões judiciais que embasam as diretrizes é o caso *In re May* (ESTADOS UNIDOS, 2015b). Neste, o juiz faz referência ao caso *In re Williams* que destaca que a novidade de um isômero óptico não é negada pela revelação do respectivo racemato no estado da arte. Ademais, na seção referente a exemplos

de requerimentos básicos para obviedade (ESTADOS UNIDOS, 2015c), há dois exemplos de julgamentos envolvendo enantiômeros dos quais podem resultar algumas inferências:

1. O estereoisômero 5(S) da molécula ramipril é tido como óbvio a partir do estado da arte (mistura de estereoisômeros da molécula que possui 5 centros quirais), pois havia ensinamento explícito de que, em moléculas similares, a presença de múltiplos estereocentros “S” estava associada à maior atividade terapêutica.

2. O composto clopidogrel (isômero D do composto metil alpha- 5(4,5,6,7-tetrahidro(3,2-c)tienopiridil)(2-clorofenil)-acetato) é considerado não óbvio a partir do estado da arte (racemato – isômeros D e L do composto), pois era imprevisível a rara característica de absoluta estereoseletividade (o isômero D era responsável por toda a atividade terapêutica, enquanto o isômero L por toda a toxicidade).

Os dois casos analisam a atividade inventiva. Portanto, presume-se que o requisito da novidade já deveria ter sido aceito para que se desse prosseguimento à análise de atividade inventiva. Assim, em consonância com o caso *In re Williams*, o USPTO entende que enantiômeros não são antecipados pela prévia revelação do racemato, mesmo quando este só possui dois estereoisômeros que é o caso do composto clopidogrel citado.

Em relação à atividade inventiva, o USPTO pontua algumas observações sobre patenteabilidade de compostos homólogos, análogos e isômeros:

1. Em casos que os compostos químicos possuam estruturas muito semelhantes, assim como utilidades, deve-se realizar a análise de “caso de obviedade *prima facie*” – uma ferramenta processual de análise de atividade inventiva que, quando feita pelo examinador, passa para o requerente o ônus da prova de atendimento a este critério através da submissão de evidências secundárias. As diretrizes americanas exemplificam diversos raciocínios que devem ser utilizados em casos de obviedade *prima facie* (ex.: combinação de elementos do estado da arte de acordo com métodos conhecidos para produzir resultados previsíveis, “óbvio

de tentar” – escolha a partir de um número finito de soluções identificadas e previsíveis com uma razoável expectativa de sucesso, uso de ensinamentos ou combinação destes que tenha levado o técnico no assunto a modificar a referência do estado da arte para obter a invenção reivindicada, etc.).

2. Homologia e Isomerismo são fatos que devem ser considerados juntamente com todos os outros fatos relevantes para determinar obviedade. Nesses casos deve-se analisar a relação que existe entre os compostos:

- Isômeros que possuem os mesmos radicais em posições físicas diferentes no mesmo núcleo (ou seja, estereoisômeros) ou compostos homólogos (compostos que diferem regularmente pela a adição sucessiva de um mesmo grupo químico) são suficientemente próximos estruturalmente para gerar uma expectativa de que tais compostos possuam propriedades semelhantes;

- Já isômeros que possuem a mesma fórmula química, mas estruturas diferentes, não necessariamente são considerados equivalentes e, portanto, não são sugestivos um do outro. Assim como, não é esperado que homólogos que possuem uma distância considerável entre si tenham as mesmas propriedades.

Depreende-se deste tópico que, para atender ao requisito de atividade inventiva envolvendo estereoisômeros, o requerente deverá fornecer argumentos que sejam fortes o suficiente para superar o fato de que propriedades semelhantes em compostos enantioméricos já são esperadas. No entanto, as diretrizes enfocam que homologia e isomerismo não devem ser automaticamente equiparados a casos de obviedade *prima facie*. Da mesma forma, casos de semelhança estrutural não relacionados à homologia ou isomerismo, tampouco devem descartar imediatamente a hipótese de obviedade *prima facie*. As reivindicações e o estado da arte devem ser analisados como um todo e caso a caso.

3. A presença ou ausência de sugestão de método de produção do composto reivindicado no estado da arte pode ser relevante para determinar a obviedade *prima facie*. É possível que a ausência de um processo conhecido ou óbvio no estado da arte supere a presunção de que os compostos reivindicados seriam óbviamente óbvios com base na semelhança estrutural.

4. A presunção de obviedade baseada em semelhança estrutural pode ser superada quando não há expectativa de propriedades semelhantes. Por exemplo, quando o estado da arte indica o contrário ou quando há um grau substancial de imprevisibilidade na área.

5. Compostos descritos no estado da arte como não úteis ou utilizados somente como intermediários na síntese podem não ser considerados óbviamente óbvios a partir do estado da arte.

Casos de obviedade *prima facie* com base em semelhança estrutural podem ser refutados através de provas de que os compostos reivindicados possuem vantagens inesperadas ou propriedades superiores. Porém, requerentes devem demonstrar claramente que os resultados são maiores do que o esperado a partir do estado da arte de forma a tornar-se não óbvio e que tais resultados oferecem uma vantagem prática significativa (ESTADOS UNIDOS, 2015d).

Dentre diversos casos judiciais que exemplificam os raciocínios acima expostos, dois estão especificamente relacionados a isômeros: *In re May* (ESTADOS UNIDOS, 1978) e *In re Wilder II* (ESTADOS UNIDOS, 1977). Ambos detalhados a seguir:

1. *In re May*

A primeira e segunda instância do USPTO haviam rejeitado todas as reivindicações (13 ao total) do pedido de patente nº 45553 que requeria “Analgésico Alfa-levo benzomorfina com propriedades não dependentes e antagonistas de morfina” com base em falta de novidade

(reivindicação 1 e 6) e falta de atividade inventiva (reivindicações 2-5 e 7-13). Judicialmente, foi mantida a decisão sobre a falta de novidade das reivindicações 1 e 6, pois um composto pertencente à classe reivindicada já havia sido revelado na literatura. Porém, a decisão em relação ao restante das reivindicações foi revertida. As reivindicações (2-5 e 7-13), em sua grande maioria, revelavam enantiômeros advindos de misturas racêmicas previamente reveladas. No entanto, destaca-se novamente que nesse caso foi citada a decisão judicial anterior (caso *In re Williams*) que afirmava que a novidade de um isômero óptico não é negada pela revelação do respectivo racemato no estado da arte. Assim, o critério de novidade não foi alvo de discussão. Contudo, o juiz considerou que a propriedade dos compostos não causarem dependência superou o fato de que compostos com semelhanças estruturais apresentam semelhantes propriedades. Interessante ressaltar que o estado da arte destacava a importância do desenvolvimento de medicamentos analgésicos com o mesmo potencial da morfina, mas que não causassem dependência e que, até o momento, não havia sido descoberto fármaco com tais propriedades. Desta forma, reverteu-se o entendimento do USPTO quanto à atividade inventiva e a patente foi concedida, com exceção das reivindicações 1 e 6.

2. *In re Wilder II*

A primeira e segunda instância do USPTO haviam rejeitado a reivindicação única do pedido de patente nº 249118 que requeria o composto “N-(1,4-dimetilamil)-N'-fenil-P-fenilendiamino” (composto útil como antidegradante para borrachas com pouca toxicidade para a pele humana) com base em falta de atividade inventiva. O estado da arte, neste caso, revelava um isômero estrutural e um homólogo do composto reivindicado. Ambos apresentavam a propriedade antidegradante de gasolina, mas somente o produto homólogo

possuía a característica de baixa toxicidade. O requerente alegou que, como o isômero não possuía tal vantagem, não era óbvio que o composto reivindicado o tivesse e, portanto, haveria atividade inventiva. Judicialmente, foi mantida a decisão do USPTO, pois já era conhecida a utilidade (antidegradante de gasolina) dos compostos de referência presentes no estado da arte, assim como, as provas apresentadas pelo requerente não foram suficientes para afastar a presunção de que compostos similares estruturalmente possuem propriedades semelhantes. As provas anexadas não evidenciaram diferenças substanciais entre o isômero solicitado e o homólogo descrito no estado da arte a ponto de tornar a invenção imprevisível.

Portanto, para o USPTO, o critério de novidade não é invalidado pela revelação prévia da mistura racêmica. Já o critério de atividade inventiva deverá ser analisado caso a caso, observando diversos aspectos pontuados pelas diretrizes que não são conclusivos *per se*, mas que podem ser ao se avaliar o todo.

Levando-se em consideração os critérios de análise para patentes de seleção, pode-se dizer que a novidade em *chiral switches* é avaliada de forma distinta pelo USPTO, pois ainda que a classe base somente contenha 01 composto com 01 carbono quiral (portanto, somente dois enantiômeros), os enantiômeros serão considerados novos. Porém, para um técnico no assunto, a identificação de um carbono quiral e seus respectivos enantiômeros em uma molécula se dá de forma imediata, o que invalidaria a novidade em casos de patente de seleção. Já a atividade inventiva é analisada de forma similar nas duas matérias.

As três diretrizes analisadas expõem questões direcionadas à patenteabilidade de enantiômeros, seja em tópicos específicos para esta matéria ou em tópicos mais genéricos, como é o caso do USPTO (agregou compostos isômeros, homólogos e análogos no mesmo raciocínio). Tanto o INPI quanto o EPO não mencionam casos de *chiral switches* na parte destinada às patentes de seleção. Já o USPTO faz algumas correlações, dependendo do aspecto avaliado (por exemplo, quando exemplifica o caso *In re May* no tocante à

previsibilidade da tecnologia). Por conseguinte, depreende-se que patentes de seleção e *chiral switches* são matérias semelhantes das quais podem ser identificadas idênticas linhas de raciocínio dependendo do caso em estudo. Porém, as particularidades inerentes à *chiral switches* originaram diretrizes específicas nos três escritórios avaliados (Tabela 1).

2.4 *Chiral switches* na visão de outros escritórios ou organizações

2.4.1 Austrália

A legislação australiana foi modificada recentemente em relação a essa temática. Em setembro de 2012, as diretrizes do escritório foram revisadas destacando que patentes de enantiômeros não serão concedidas normalmente, pois a mistura racêmica previamente patenteada inevitavelmente revela o composto enantiomérico, assim não atenderia ao critério de novidade (MOIR; PALOMBI, 2013). Assim como, não há atividade inventiva ao resolver a mistura racêmica no intuito de testar a atividade de cada enantiômero isoladamente.

- Novidade

A novidade de um isômero pode ser determinada aplicando o mesmo raciocínio de invenções genéricas. As informações abaixo se referem especificamente à situação onde há um centro quiral e, portanto, somente dois isômeros. No entanto, os princípios podem ser estendidos às situações que hajam mais centros quirais envolvidos (ex. diasteroisômeros).

Se o outro isômero e o racemato não foram previamente revelados, o isômero é novo. Se o racemato é previamente conhecido, pode ser argumentado que o enantiômero isolado foi genericamente revelado, já que o técnico no assunto saberia que um composto com um centro quiral existe em duas formas opticamente ativas. No entanto, é duvidoso se um único isômero foi revelado em um sentido técnico ou se há uma descoberta legal.

Examinadores devem também considerar se há uma seleção válida. Se o outro enantiômero é previamente conhecido, mas o racemato não é conhecido, o problema aparenta ser diferente. Esta situação pode resultar no caso de compostos que ocorrem naturalmente, como esteroides. É improvável que tenha havido uma revelação genérica do outro isômero e consequentemente não há que se discutir novidade.

- Atividade Inventiva

Quando uma mistura racêmica é conhecida para um uso específico e o problema é encontrar um composto que tenha tal propriedade em um nível acentuado, ou a mesma propriedade com menos efeitos adversos, a questão inevitavelmente é se um dos isômeros isolados é uma solução óbvia. É razoável prever que é conhecimento geral que um isômero é frequentemente mais ativo que o

outro, embora este não seja sempre o caso. Será uma solução óbvia se decorreu da rotina de preparar o isômero isoladamente e testá-lo quanto a sua atividade. Se o isômero é preparado por técnicas rotineiras de separação, o isômero isolado será uma solução óbvia. Este raciocínio se aplica mesmo se não fosse óbvio de antemão qual dos isômeros seria mais ativo (AUSTRALIA, 2017).

Tabela 1 - Comparação de diretrizes do INPI, EPO e USPTO quanto aos requisitos de patenteabilidade em patentes de seleção e *chiral switches*.

Patente de Seleção			
Requisito de patenteabilidade	INPI	EPO	USPTO
Novidade	Aceita quando a seleção não foi especificamente revelada (estar textualmente concretizada na forma de exemplos, testes, resultados, listas e tabelas, por exemplo) no estado da técnica.	Aceita quando a seleção não foi revelada de forma individualizada (concreta) no estado da técnica.	Aceita quando a seleção não puder ser visualizada de forma imediata a partir do estado da técnica.
Atividade Inventiva	Aceita quando a seleção possui efeito técnico inesperado e não óbvio a partir do estado da técnica.	Aceita quando a seleção possui efeito técnico particular (qualitativo ou quantitativo) e não óbvio a partir do estado da técnica	Aceita mediante a análise de um conjunto de fatores pontuados nas diretrizes em relação à obviedade.
<i>Chiral Switch</i>			
Requisito de patenteabilidade	INPI	EPO	USPTO
Novidade	Não aceita, pois os enantiômeros são antecipados pela revelação do racemato. Porém, é aceita para reivindicações de novo uso terapêutico ou composição farmacêutica.	Aceita, pois os enantiômeros não são antecipados pela revelação do racemato.	Aceita, pois os enantiômeros não são antecipados pela revelação do racemato.
Atividade Inventiva	Aceita, desde que apresente efeito não óbvio para o técnico no assunto frente ao estado da técnica. Não aceita se a finalidade do composto já é descrita no estado da técnica, pois há a expectativa de que o enantiômero puro apresente a mesma finalidade e possa ser mais adequado à utilização industrial (ex.: mais ativo).	Aceita quando a seleção possui efeito técnico particular (qualitativo ou quantitativo) e não-óbvio a partir do estado da técnica.	Aceita mediante a análise de um conjunto de fatores pontuados nas diretrizes em relação à obviedade.

Fonte: Diretrizes disponibilizadas nos sites dos respectivos escritórios. Elaboração própria.

2.4.2 Índia

Semelhantemente ao Brasil, a Índia teve que adequar-se legalmente para a concessão de patentes farmacêuticas após o TRIPS. De 1972 a 2004 a indústria farmacêutica indiana cresceu tornando-se a quarta maior do mundo. Companhias indianas tornaram-se competitivas mundialmente em medicamentos genéricos e testes clínicos (HALEY; HALEY, 2011). Assim, a Índia, provavelmente no intuito de fortalecer o mercado interno, destina em seu manual de patente uma seção para invenções não patenteáveis, incluindo nestas restrições diversas práticas de indústrias farmacêuticas que normalmente são interpretadas como *evergreening*. Dentre elas, o patenteamento de enantiômeros. Este tipo de invenção, segundo o manual, somente seria protegido se trouxesse melhorias significativas para a saúde.

Seção 3 – Invenções não patenteáveis

O que vem a seguir não são invenções e, portanto, não são consideradas patenteáveis. Porém, os exemplos fornecidos são meramente ilustrativos e podem não ser conclusivos para cada matéria. As decisões devem ser tomadas caso a caso.

Seção 3d

A mera descoberta de uma nova forma de uma substância conhecida que não apresenta melhora na eficácia desta substância ou a mera descoberta de qualquer nova propriedade ou novo uso para uma substância conhecida ou de um mero uso de um processo, máquina ou aparelho conhecido, exceto se tal processo conhecido resultar em um novo produto ou pelo menos um novo reagente, não é uma invenção.

Explicação: Para efeitos desta cláusula, sais, ésteres, éteres, polimorfos, metabólitos, formas puras, tamanhos de partícula, **isômeros, mistura de isômeros, complexos, combinações e outros derivados de substâncias conhecidas** devem ser consideradas a mesma substância, **ao menos que difiram significantemente em propriedades relacionadas à eficácia.** [...] A completa especificação de como o objeto da invenção difere significantemente em termos de eficácia da substância conhecida deve estar clara e categoricamente na descrição (INDIA, 2014, grifo nosso).

O manual ainda cita uma decisão da suprema corte que explica o termo eficácia. Este é entendido como eficácia terapêutica, ou seja, deve ser mostrado pelo requerente o quão eficaz a nova invenção seria na cura da enfermidade e qual é a diferença entre o efeito terapêutico da invenção anterior em relação à solicitada (INDIA, 2014).

2.4.3 Reino Unido

O manual do Reino Unido possui estreita relação com a jurisprudência ali aplicada. Na seção 2 do item “novidade” é exposta a decisão judicial referente à disputa entre *Generics (UK) Limited e H Lundbeck A/S*, na qual fica confirmado que a revelação da mistura racêmica não revela os enantiômeros (REINO UNIDO, 2016).

Porém, em relação à atividade inventiva, é esclarecido que, na maioria dos casos, um único enantiômero é entendido como óbvio em virtude da revelação do racemato. O técnico no assunto saberia que a resolução do racemato poderia trazer benefícios práticos e, portanto, a resolução é tida como prática de rotina. Seria uma exceção a esse entendimento, por exemplo, a existência de dificuldades técnicas para resolver o racemato (REINO UNIDO, 2016).

2.4.4 China

No caso da China, não há um tópico diretamente relacionado à patenteabilidade de enantiômeros, mas isômeros são citados em exemplos que permitem interpretações. No item “Novidade de invenções químicas”, é relatado que uma fórmula genérica não pode destruir a novidade de um composto específico incluído na mesma. Cita como exemplo um composto que possui um intervalo de carbonos de C₁₋₄. Neste caso, a novidade estaria destruída somente para os compostos C₁ e C₄ (limites do intervalo que foram explicitamente revelados). Ressalta ainda que, caso o composto C₄ possua isômeros, a revelação de C₁₋₄ não destrói a novidade de cada isômero (CHINA, 2006). Assim, pode-se interpretar que o critério de novidade não seria questionado em *chiral switches*.

Em relação à atividade inventiva, a regra geral do escritório determina que o efeito do novo composto seja diferente do previamente conhecido, mas aceita como “efeito inesperado” um progresso substantivo ou melhoria do efeito conhecido:

Para um composto que é similar em estrutura a um composto já conhecido, este deve ter uso ou efeitos inesperados. O dito uso ou efeito inesperado deve ser um uso diferente daquele do composto conhecido, um progresso substantivo ou melhoria de um efeito conhecido de um composto conhecido ou um uso ou efeitos que não é claro nos conhecimentos gerais ou que não possa ser deduzido dos conhecimentos gerais (CHINA, 2006).

Assim, pela regra geral, a atividade inventiva tampouco deveria ser um empecilho à concessão de patentes de enantiômeros. No entanto, não é possível afirmar se as *chiral switches* seriam consideradas exceção ou não à regra geral, tendo em vista as particularidades da estereoquímica.

2.4.5 Organização Mundial da Saúde – OMS

A OMS juntamente com a ICTSD (*International Centre for Trade and Sustainable Development*) e UNCTAD (*United Nations Conference on Trade and Development*) elaborou um documento intitulado “Diretrizes para o exame de patentes farmacêuticas: desenvolvendo uma perspectiva de saúde pública” (ICTDS et al., 2006), no intuito de contribuir com a transparência e eficiência de exames de patentes de invenções farmacêuticas, particularmente em países em desenvolvimento. São propostas diversas diretrizes para temáticas cotidianas de patentes farmacêuticas, dentre elas a patenteabilidade de enantiômeros.

As diretrizes defendem que *chiral switch* é estratégia de *evergreening*, pois já é esperado que um isômero óptico possua maior atividade terapêutica que o outro de forma geral. Ademais, a revelação da mistura racêmica necessariamente revela a existência dos enantiômeros. Desta forma, os critérios de novidade e atividade inventiva não poderiam ser atendidos (ICTDS et al., 2006).

Tabela 2 - Comparação de diretrizes de diversos escritórios de propriedade industrial quanto aos critérios de patenteabilidade em *chiral switches*.

Origem	Critério de Patenteabilidade	
	Novidade	Atividade Inventiva
1 Brasil	Em geral, não possui	Em geral, não possui
2 Europa	Possui	Mediante análise
3 Estados Unidos	Possui	Mediante análise
4 Austrália	Em geral, não possui	Não possui
5 Reino Unido	Possui	Em geral, não possui
6 China	Possui	Inconclusivo
7 OMS	Não possui	Não possui
8 Índia	Só possui se houver melhorias significativas quanto à eficácia	

Fonte: Diretrizes disponibilizadas nos sites dos respectivos escritórios. Elaboração própria.

3 O CASO LIPITOR

3.1 O medicamento Lipitor

Ao final dos anos 90, a companhia farmacêutica Warner-Lambert formou uma aliança com a Pfizer para trazer ao mercado o medicamento Lipitor (atorvastatina cálcica) em janeiro de 1997. O acordo entre as duas empresas dava à Pfizer metade dos lucros advindos da venda deste medicamento. Em apenas 12 meses de mercado, a arrecadação em vendas já havia alcançado US\$1 bilhão, tornando o Lipitor um medicamento *blockbuster* (medicamentos que produzem rendimentos acima de 1 bilhão de dólares por ano) (PETERSEN, 2000).

Em novembro de 1999, a Warner-Lambert anunciou que iria comprar a empresa American Home Products Corporation. Logo após, a Pfizer faz uma proposta para comprar a Warner-Lambert. Passados alguns meses de negociação, é aceita a oferta de US\$90,27 bilhões. Analistas acreditam que a proposta da Pfizer foi devido à insegurança que a junção da Warner-Lambert e American Home Products Corporation traria para o contrato envolvendo o Lipitor. Por quebra de contrato de fusão, a Pfizer também assumiu uma multa de US\$1,8 bilhões a ser paga a American Home Products Corporation, a maior multa da história nesta

categoria. Em fevereiro de 2000, é anunciada a incorporação da Warner-Lambert pela Pfizer, tornando esta a segunda maior empresa farmacêutica do mundo (PETERSEN, 2000).

O Lipitor foi o primeiro medicamento a atingir o valor de US\$10 bilhões em vendas por ano (DWIVEDI et al., 2010; PATEL, 2009). Em 14 anos (1997-2011), o Lipitor atingiu um faturamento aproximado de US\$130 bilhões para a Pfizer (LESSONS, 2011). Em 2009, Ledford (2011) analisou o faturamento relacionado a produtos com patentes a expirar entre 2010-2013 de diversas multinacionais, constatando que a Pfizer alcançou a primeira posição do *ranking* com aproximadamente US\$30 bilhões, sendo US\$12,5 bilhões advindos unicamente do medicamento Lipitor. As empresas Eli Lilly e Bristol-Myers Squibb alcançaram o segundo e terceiro faturamento, respectivamente, em torno de US\$12-13 bilhões. Ou seja, o medicamento Lipitor arrecadou para a Pfizer no mínimo o mesmo valor que todos os outros medicamentos de uma única indústria farmacêutica, configurando-se como o medicamento mais vendido no mundo da história.

Com base nos dados apresentados, entende-se a importância deste medicamento para a Pfizer, assim como para as companhias farmacêuticas produtoras de genéricos que aguardavam a expiração da patente que protegia o mesmo. A competição com medicamentos genéricos geralmente resulta em uma diminuição do valor do medicamento de referência em torno de 60-80%, havendo casos de até 90% (MOIR; PALOMBI, 2013). No primeiro ano de competição do Lipitor com genéricos (2012), as vendas nos EUA foram aproximadamente US\$1,6 bilhões, demonstrando uma queda considerável quando comparado ao ano anterior (2011) no qual somaram US\$7,4 bilhões (MOIR; PALOMBI, 2013).

No tocante aos aspectos farmacológicos, a atorvastatina é um fármaco membro da classe das estatinas que são utilizadas para reduzir o colesterol e lipoproteínas plasmáticas (especialmente lipoproteínas de baixa densidade – LDL) e, portanto, previne doenças decorrentes de aterosclerose. Sua ação farmacológica está relacionada com a interrupção da

biosíntese do colesterol por inibir a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), enzima envolvida na formação de mevalonato que é precursor do colesterol.

3.2 Lipitor e suas respectivas patentes – um caso de *chiral switch*

Dentre o portfólio de 530 documentos de família de patentes do medicamento Lipitor (pesquisa realizada pelo termo “lipitor” na base de dados Integrity), três foram alvo de disputas judiciais por diversos países no tocante a patentes base com descrição do racemato e patentes correspondentes – com data de depósito posterior - que revelavam o enantiômero do sal de cálcio do composto atorvastatina (Tabela 3).

Assim, detalha-se os três documentos de patente quanto aos aspectos relevantes à análise do presente estudo:

Tabela 3 - Dados básicos das três patentes do medicamento Lipitor envolvidas em disputas judiciais.

		EP 0247633	WO 89/07598	EP 0409281		
Data de depósito		29.05.87	22.02.89	20.07.90		
Data de publicação		02.12.87	24.08.89	23.01.91		
Prioridade		US 868867	US 158439 / US 303733	US 384187		
Data da prioridade		30.05.86	22.02.88 / 01.02.89	21.07.89		
Documentos de patente anteriores relacionados		EP 179559	EP 179559 / EP 0247633	EP 0247633		
Família de patentes	EPO	—**	—**	EP 0330172	22.02.89*	—**
	USPTO	US 4681893	30.05.86*	US 5003080	01.02.89*	US 5273995
	INPI	PP 1100079-1	12.11.96*	-	-	PP 1100078-3

Fonte: Base de dados EPO. Elaboração própria.

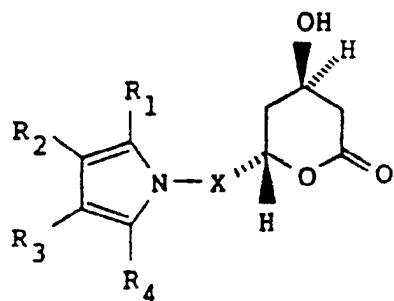
* Data de depósito no respectivo escritório.

** Dados já expostos na tabela, pois a patente referência é a depositada no EPO.

3.2.1 EP 0247633

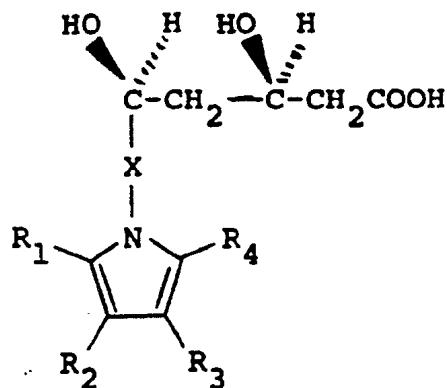
Patente intitulada de “Trans-6-[2-(3- or 4- carboxamido- pirrol substituído -1-il)alquil]-4-hidroxipiran-2-ona” (WARNER LAMBERT, 1987). O requerente da invenção requer os compostos especificados no título como potente inibidor da biosíntese de colesterol (Figuras 1 e 2), assim como os correspondentes hidroxi-ácidos a partir da abertura do anel da lactona e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Ressalta como exemplos destes sais: sódio, potássio, cálcio, magnésio, alumínio, ferro, zinco e sais amínicos.

Figura 1 - Compostos reivindicados na patente EP 0247633 (lactona)



Fonte: WARNER LAMBERT (1987).

Figura 2 - Compostos reivindicados na patente EP 0247633 (hidroxi-ácidos a partir da abertura do anel da lactona)



Fonte: WARNER LAMBERT (1987).

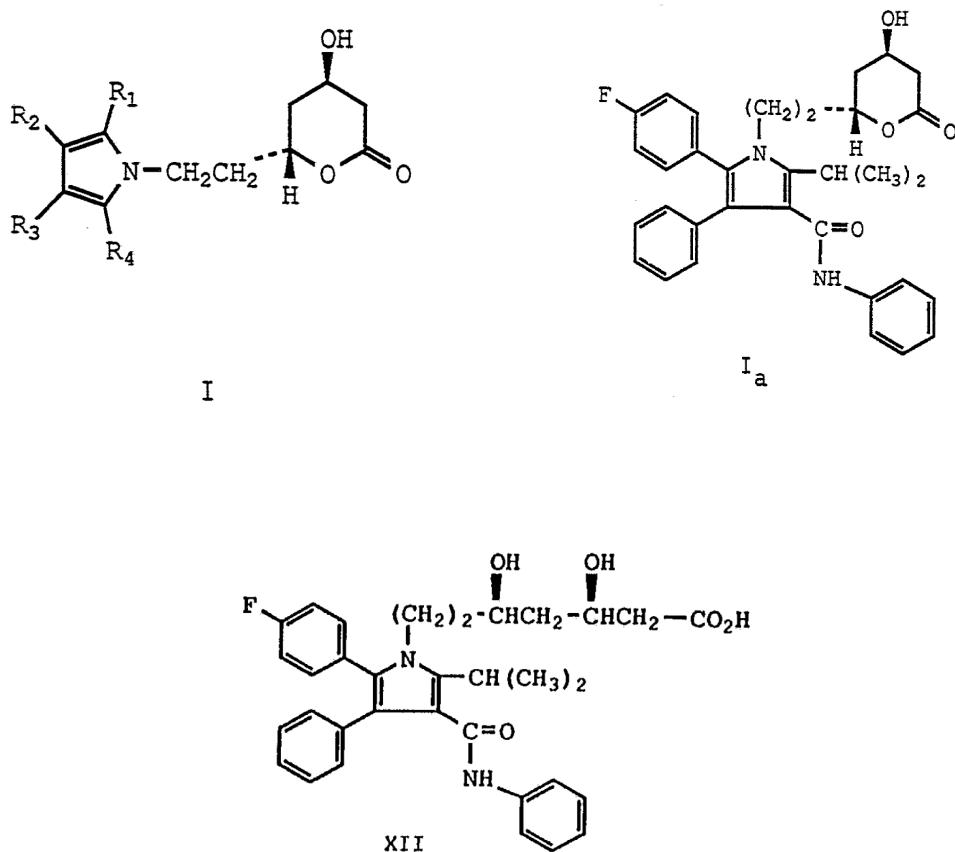
Ademais, a patente reivindica as composições farmacêuticas contendo tais compostos e métodos de uso. O documento de patente EP 179559 é apontado no relatório descritivo como estado da técnica relevante por descrever os compostos trans-6-[2-(pirrol substituído-1-il)-alquil]-2-pirona. Porém, este não menciona os compostos que possuem o anel pirrólico substituído por carboxamidas nas posições 3 ou 4 (objeto da patente EP 0247633), sendo essas substituições responsáveis por um aumento expressivo da atividade terapêutica. O documento EP 179559 não foi detalhado no presente estudo, tendo em vista que não está diretamente relacionado aos questionamentos acerca de novidade e/ou atividade inventiva. A patente EP 0247633 relata ainda que a fórmula geral solicitada possui 2 centros de carbonos assimétricos: 1. Posição 4 do anel pirano – 2 – ona e 2. Posição 6 do anel pirano – 2 – ona (onde o grupo alquilpirrol está ligado). Destaca inclusive os 4 possíveis isômeros: R-cis, S-cis, R-trans e S-trans. Contudo, a invenção pleiteia somente os isômeros R-trans e S-trans.

3.2.2 WO 89/07598

Patente intitulada de “Processo aperfeiçoadado para inibidores da síntese de colesterol trans-6-[2-pirrol substituído-1-il]alquil]-2-pirona” (WARNER LAMBERT, 1989). O requerente da invenção requer o processo de produção de diversos compostos, pois leva em consideração as substituições de radicais da fórmula I apresentada na Figura 3, assim como os correspondentes hidroxi-ácidos a partir da abertura do anel da lactona e seus sais farmaceuticamente aceitáveis (são citados os mesmos sais da EP 0247633). Dentre esta variedade de compostos, menciona dois em especial com atividade hipolipidêmica e hipocolesterolêmica: trans(+) 5 -(4-fluorfenil)- 2 - (1-metiletil) -N,4 - difenil - 1 - [2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-pirano-2-il)etil] - 1H – pirrol –3-carboxamida e (2R-trans)-5-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)-N,4-difenil - 1 - 2- (tetrahidro – 4 – hidroxi – 6 – oxo - 2H –

pirano – 2 - il) etil] - 1H – pirrol – 3 -carboxamida. Destaca que as reações de produção destes compostos conhecidas anteriormente à patente WO 89/07598 originavam grande excesso de diastereoisômeros, apresentavam difícil condução em larga escala e usavam reagentes de alto custo. Ressalta ainda que tais reações não produziam produtos enantiomericamente puros e que a separação destes era possível mediante processo longo, de alto custo e com perda acima de 50% do material de partida. Nesta invenção, é exposto um processo que parte de um novo intermediário, envolvendo um menor número de etapas e de alto rendimento quando comparado ao método anterior. Ademais, os materiais de partida são de menor custo e os processos passíveis de produção em larga escala.

Figura 3 - Exemplos de compostos originados por processos reivindicados na patente WO 89/07598.



Fonte: WARNER LAMBERT (1989).

Quadro 1 – As reivindicações originais da patente EP 0247633 no EPO, USPTO (US 4681893) e INPI (PP 1100079-1).

As reivindicações originais da patente base no EPO	As reivindicações originais da patente base no USPTO e no INPI
<ol style="list-style-type: none"> 1. Composto de fórmula estrutural I; 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, no qual X é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 nomeado trans - (+/-) - 5 - (4 - fluorfenil) - 2 - (1-metiletil) - N,4 - difenil - 1 - [2 - tetraídro - 4 - hidroxi - 6 - oxo - 2H - piran - 2 - il) etil] - 1H-pirrol - 3 - carboxamida; 4. Composto de acordo com a reivindicação 1 nomeado trans - 2 - (4 - fluorfenil) - N,4 - difenil - 1 - [2 - (tetraídro - 4 - hidroxi - 6 - oxo - 2H - piran - 2 - il) etil] - 5 - trifluorometil -1 H - pirrol - 3 - carboxamida; 5. Composto de acordo com a reivindicação 1 nomeado trans - 5 - (4-fluorfenil) - N , 4 - difenil-1-[2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-2 - trifluorometil -1 H - pirrol-3-carboxamida; 6. Composição farmacêutica, útil como agente hipocolesterolêmico, compreendendo uma quantidade hipocolesterolêmica eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável; 7. Método de uso do composto de acordo com a reivindicação 1 para a manufatura de uma composição farmacêutica como definida pela reivindicação 6 para inibir a biossíntese do colesterol em um paciente que necessite deste tratamento; 8. Método de preparo de um composto com a fórmula estrutural I de acordo com a reivindicação 1 (relata as 4 etapas do método de preparo); 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Composto de fórmula estrutural I; 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, no qual X é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; 3. Composto de acordo com a reivindicação 2, no qual R1 é fenila; ou fenila substituída por flúor, cloro, bromo, hidroxila; trifluormetila; alquila de um a quatro átomos de carbono, alcóxi de um a quatro átomos de carbono ou alcanoilóxi de dois a oito átomos de carbono; 4. Composto de acordo com a reivindicação 2, no qual R4 é alquila de um a seis átomos de carbono; 5. Composto de acordo com a reivindicação 1 nomeado trans - (+/-) - 5 - (4 - fluorfenil) - 2 - (1-metiletil) - N,4 - difenil - 1 - [2 - tetraídro - 4 - hidroxi - 6 - oxo - 2H - piran - 2 - il) etil] - 1H-pirrol - 3 - carboxamida; 6. Composto de acordo com a reivindicação 1 nomeado trans - 2 - (4 - fluorfenil) - N,4 - difenil - 1 - [2 - (tetraídro - 4 - hidroxi - 6 - oxo - 2H - piran - 2 - il) etil] - 5 - trifluorometil -1 H - pirrol - 3 - carboxamida; 7. Composto de acordo com a reivindicação 1 nomeado trans - 5 - (4-fluorfenil) - N , 4 - difenil-1-[2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-2 - trifluorometil -1 H - pirrol-3-carboxamida; 8. Composição farmacêutica, útil como agente hipocolesterolêmico, compreendendo uma quantidade hipocolesterolêmica eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável; 9. Método de inibição de biossíntese de colesterol em paciente com necessidade de tal tratamento, mediante administração de uma composição farmacêutica como definido pela reivindicação 8.

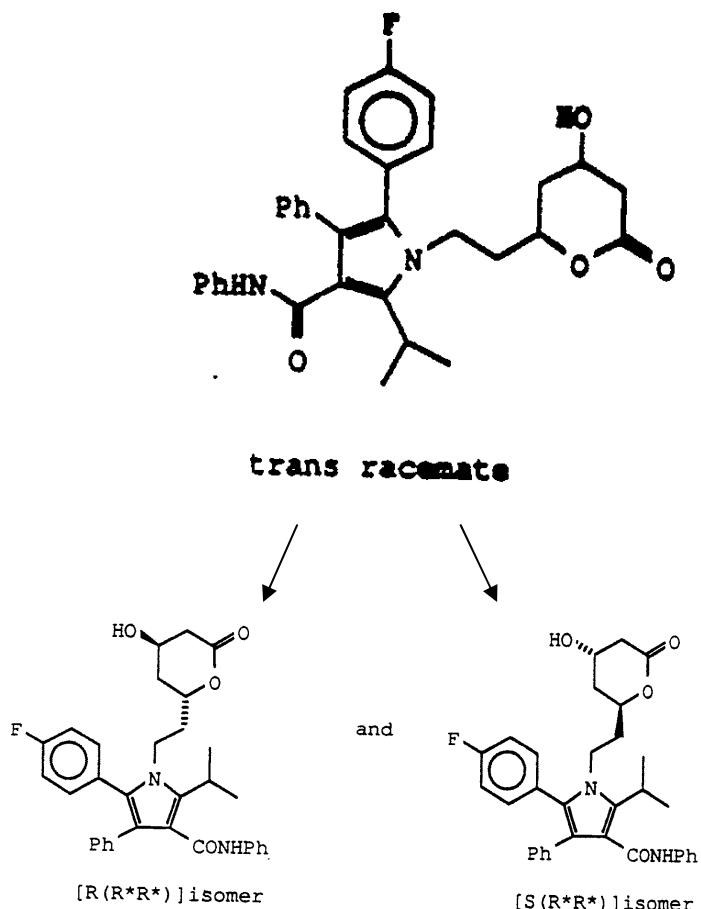
Fonte: Base de dados EPO e INPI. Elaboração própria.

3.2.3 EP 0409281

Patente intitulada de “(R-(R*R*))-2-(4-fluorfenil)-beta-delta-dihidroxi-5-(1-metiletil-3-fenil-4((fenilamino)-carbonil)-1H-pirrol-1-ácido heptanóico, a lactona e sais correspondentes” (WARNER LAMBERT, 1990). O requerente da invenção requer o composto especificado no título para o tratamento de hipercolesterolemia ou hiperlipidemia, assim como os correspondentes hidroxi-ácidos a partir da abertura do anel da lactona e seus sais farmaceuticamente aceitáveis (Figura 4 e 5). Apresenta métodos de obter o composto tanto por resolução do racemato, quanto por síntese quiral. O sal de cálcio (Figura 6) é citado como preferencial apesar da afirmação de que todos os compostos solicitados apresentam equivalência de atividade terapêutica. A concentração necessária para induzir metade do efeito máximo (EC50) é destacada como inferior para o isômero [R-(R*R*)] (0,0044 micromoles/litro) quando comparada ao isômero [S-(R*R*)] (0,44 micromoles/litro) ou ao racemato (0,045 micromoles/litro). Ou seja, a potência do isômero [R-(R*R*)] mostra-se superior aos demais. Ainda, a patente reivindica as composições farmacêuticas contendo tais compostos e métodos de uso.

Percebe-se que o caso Lipitor é exemplo de uma *chiral switch*. Desta forma, a novidade e/ou a atividade inventiva das reivindicações do documento EP 0409281 foram questionadas tanto administrativamente (junto aos escritórios) quanto judicialmente em diversos países. No intuito de simplificar a leitura, a patente EP 0247633 será tratada por patente base e a patente EP 0409281 por patente enantiomérica, assim como os respectivos documentos pertencentes a cada família (documentos correspondentes).

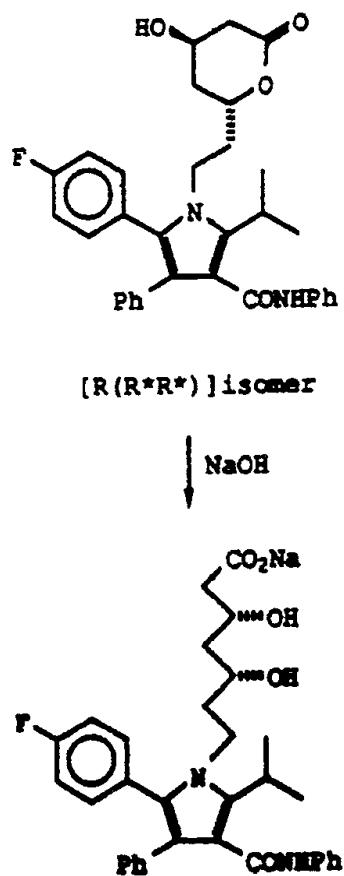
Figura 4 - Mistura racêmica do composto trans ilustrado como composto de partida no método de obtenção do enantiômero R por resolução da mistura racêmica na patente EP 0409281.



Fonte: WARNER LAMBERT (1990).

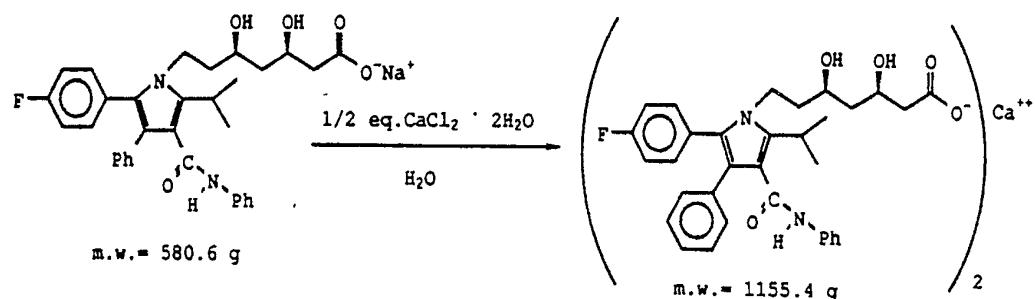
Para entender as respectivas decisões acerca da patente enantiomérica, faz-se necessário destacar algumas informações disponibilizadas nos documentos anteriores, pois estas serão constantemente trazidas às discussões. Ressalta-se que as informações abaixo foram baseadas nos pedidos de patente EP 0247633 e WO 89/07598. Os documentos de patente da mesma família depositadas em outros escritórios podem ter numeração de parágrafos ou páginas distintos, mas a matéria reivindicada é a mesma e, portanto, os mesmos raciocínios e argumentos podem ser aplicados de forma geral.

Figura 5 - Enantiômero R reivindicado na patente EP 0409281 (lactona e sal de sódio do hidroxi-ácido de cadeia aberta a partir da lactona).



Fonte: WARNER LAMBERT (1990).

Figura 6 - Sal de cálcio do enantiômero R obtido a partir do sal de sódio (reivindicado na patente EP 0409281).



Fonte: WARNER LAMBERT (1990).

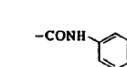
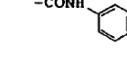
Quanto ao pedido da patente base, observa-se que:

- Na tabela 1 do documento (página 9), são apresentados 03 possíveis compostos variando os substituintes X, R1, R2 e R3. O composto 1 da tabela possui os mesmos substituintes do composto reivindicado na patente enantiomérica. Com base nos dados do teste IC₅₀ (quantifica a concentração do fármaco necessária para inibir o processo biológico em teste em 50%), o composto 3 é o mais potente dentre os exemplificados por exigir menor concentração do fármaco para demonstrar o mesmo efeito inibitório (Figura 7);

- Na página 7, é feita menção aos 4 possíveis enantiômeros:

Os compostos da fórmula estrutural I possuem 2 centros de carbonos assimétricos, um na posição 4-hidroxi do anel pirano-2-ona e outro na posição 6 do mesmo anel, onde se encontra ligado o grupamento alquil-pirrol. Esta assimetria origina 4 possíveis isômeros, dois dos quais são R-cis e S-cis e os outros dois são R-trans e S-trans. Esta invenção contempla somente as formas trans dos compostos da fórmula I.

Figura 7 - Tabela 1 do documento EP 0247633 demonstrando os possíveis substituintes do composto reivindicado.

Compound	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IC ₅₀ (Micromoles/liter)	
						CSI	COR
1	-CH ₂ CH ₂ -					0.035	0.050
2	-CH ₂ CH ₂ -					0.40	0.40
3	-CH ₂ CH ₂ -					0.018	0.020
Compactin (Prior art)						0.026	0.028

Fonte: WARNER LAMBERT (1987).

- O composto reivindicado é a mistura racêmica dos isômeros trans (R-trans e S-trans). Porém, as fórmulas químicas representadas no documento demonstram o arranjo espacial dos átomos ligados aos 02 carbonos quirais presentes no composto. Ou seja, figurativamente, era possível identificar 1 enantiômero isoladamente que, no caso em questão, tratava-se do composto R-trans;

- Na página 7, é citado que a mistura produzida contém predominantemente o composto desejado de configuração R*, R* dos carbonos quirais (C3 e C5) da molécula (carbonos ligados às hidroxilas);

- Ademais, ressalta que os ácidos (hidroxi-ácidos a partir da abertura do anel da lactona) podem ser convertidos aos correspondentes sais farmacêuticos por métodos convencionais. Os sais farmacêuticamente aceitáveis são listados na página 8, incluindo o sal de cálcio;

- No exemplo 1 de métodos de preparação de compostos da invenção (página 12), o documento cita como “Etapa H” a preparação do seguinte produto: R*R*-2-(4-fluorfenil)-beta-delta-dihidroxi-5-(1-metiletil) - 3 - fenil - 4 [(fenilamino) - carbonil] - 1H - pirrol - 1 - ácido heptanóico. Assim, há descrição de configuração espacial absoluta do composto solicitado. Neste caso, não se trata de sal farmacêutico.

- No exemplo 2 (página 13), o documento ressalta a preparação do sal de sódio do composto citado acima (R*R*- 2 - (4-fluorfenil)- beta – delta – dihidroxi - 5 - (1- metiletil) - 3 - fenil - 4 [(fenilamino) - carbonil] - 1H - pirrol - 1 - ácido heptanóico).

- A reivindicação 3 trata de um processo para a preparação do composto trans-(+/-)- 5 - (4 -fluorfenil) – 2 - (1- metiletil) - N,4 -difenil - 1 - [2-(tetrahidro-4 – hidroxi - 6 – oxo - 2H – pirano - 2 – il) etil]- 1H – pirrol – 3 –carboxamida. Na descrição deste composto foi utilizado o sinal (+/-) que limita a reivindicação à mistura racêmica. Tal sinal não foi utilizado

em nenhuma das outras reivindicações, o que pode ser interpretado como reivindicações não limitadas (ou seja, contendo mistura racêmica, possíveis isômeros e possíveis misturas dos mesmos).

Em sequência, é depositada a WO 89/07598 que apresenta métodos de produção mais eficientes para os compostos listados na patente base. Destaca-se deste documento as seguintes informações:

- Dentre os diversos demonstrados, há métodos que resultam no produto (2R-trans) – 5 - (4 -fluorfenil) – 2 - (1- metiletil) - N,4 -difenil - 1 - [2-(tetrahidro-4 – hidroxi - 6 – oxo - 2H – pirano - 2 – il) etil]- 1H – pirrol – 3 -carboxamida, apontado como um dos treze compostos preferenciais (página 21);
- Em diversos momentos, é ressaltado que os compostos de cadeia aberta derivados da lactona (hidroxi-ácidos) podem ser convertidos aos correspondentes sais farmacêuticos por métodos convencionais;
- O requerente relata que os compostos de fórmula I, Ia e XII (Figura 3) possuem dois carbonos assimétricos: 1. Na posição da hidroxila no C4 do anel 2-pirona e 2. No C6 do anel 2-pirona. Esta assimetria resulta em 4 possíveis isômeros: 4R,6S; 4S,6R; 4R,6R e 4S,6S. Ademais, expõe que o isômero de preferência desta invenção é o 4R, 6R – isômero (página 44);

Por fim, a patente enantiomérica requer especificamente os enantiômeros (R-(R^{*}R[‡])) – 2 - (4-fluorfenil) - beta – delta – dihidroxi – 5 - (1-metiletil-3-fenil-4[(fenilamino)-carbonil]) - 1H – pirrol – 1 - ácido heptanóico (anel aberto da lactona) e (2R-trans) – 5 - (4 - fluorfenil) – 2 - (1- metiletil) - N,4 -difenil - 1 - [2-(tetrahidro-4 – hidroxi - 6 – oxo - 2H – pirano - 2 – il) etil]- 1H – pirrol – 3 -carboxamida (lactona). Na requisição inicial, é solicitado o ácido heptanóico e alguns sais do mesmo. Posteriormente, por razões que ainda serão exploradas, as reivindicações da invenção são restrinidas ao sal de cálcio exclusivamente.

3.3 A análise administrativa da patente enantiomérica

As famílias de patente dos três documentos envolvidos neste estudo foram analisadas através da base de dados do EPO no intuito de definir quais países concederam os mesmos. Para tanto, fez-se necessário reunir informações além do código disponibilizado pelo EPO ao lado do número do documento (*kind codes* – ex.: A1, A2, B1, etc.) que define a situação do pedido (publicado, concedido, etc.), pois este não necessariamente está atualizado. Assim, fez-se adicionalmente análise da situação legal INPADOC (que registra os países contratados para depósito na UE, como também alguns eventos administrativos dos países nos quais houve depósito – pertencentes ou não à UE), consulta às bases de dados nacionais e consulta de significado de *kind codes* nacionais junto à base de dados *Thomson Reuters*. O cruzamento destes dados revelou que, a nível administrativo, a maioria dos escritórios concedeu a patente enantiomérica. Não foi encontrado registro de não concessão, porém não foi possível elucidar a situação final do documento em alguns dos países pesquisados conforme indicado na Tabela 4.

Reduzindo o escopo para EPO e USPTO, foram analisados os *Global Dossiers* disponíveis na base de dados do EPO. Estes demonstraram que ambos os processos foram intensamente discutidos quanto à novidade e atividade inventiva, havendo inclusive restrição de reivindicações de 13 para 4, no caso do EPO, e de 14 para 3, no caso do USPTO para concessão das patentes. As reivindicações aceitas referiam-se somente ao sal de cálcio do composto atorvastatina (Quadro 2). Ressalta-se que os dois escritórios, apesar de não reconhecerem a novidade e atividade inventiva da patente no que concerne à *chiral switches*, concederam a patente enantiomérica, mas por motivos distintos.

Tabela 4 - Decisões de escritórios de propriedade industrial (decisões administrativas) em relação às três patentes do medicamento Lipitor.

País	Concessão					
Descrição - Código	EP 0247633	Documento correspondente (nº de publicação)	WO 89/07598	Documento correspondente (nº de publicação)	EP 0409281	Documento correspondente (nº de publicação)
Áustria - AU	SIM	AT60602	SIM	AT109777	SIM	AT207896 / 270274
Austrália - AU	SIM	AU601981	SIM	AU621874 / 634689 / 635171	SIM***	AU628198
Bélgica - BE	SIM		SIM		SIM	
Canadá - CA	SIM	CA1268768	SIM	CA1330441	SIM	CA2021546
Suíça - CH	SIM		SIM		SIM	
Cyprus - CY	----*	----*	----*	----*	???	CY2357
Alemanha - DE	SIM	DE19775019	SIM	DE68917336	SIM	DE1061073 / 69033840 / DE69034153
Dinamarca - DK	SIM	DK171588	SIM	DK175135	SIM	DK0409281 / DK1061073
EPO - EP	SIM	EP0247633	SIM	EP0330172 / 0448552	SIM	EP0409281
Espanha - ES	SIM	ES2019899	SIM	ES2058356	SIM	ES2153332 / 2167306
Finlândia - FI	SIM	FI88617	SIM	FI93958 / 94958	SIM	FI94339
França - FR	SIM		SIM		SIM	
Reino Unido - GB	SIM		SIM		SIM	
Grécia - GR	SIM	GR3001415	----*	----*	SIM	GR20010300002
Hong Kong - HK	SIM	HK119493	???	HK1000732	----*	----*
Irlanda - IE	SIM	IE60014	SIM	IE63994	SIM	IE902659 / 20040325
Itália - IT	SIM		SIM		SIM	
Japão - JP	SIM	JPH0757751	SIM	JP2843627 / 3009139	SIM	JP3506336 / 2002234871 / 2003201236 / 2007137903 / 2007137904 / 2007197460
Coréia do Sul - KR	SIM	KR940001006	SIM	KR0123813 / 0137884 / 970011578 / 970011579	SIM	KR0167101
Liechtenstein - LI	SIM		----*	----*	SIM	
Luxemburgo - LU	SIM	LU90147	SIM		SIM	
México - MX	SIM	MX9203095	----*	----*	SIM	MX9203143
Holanda - NL	SIM	NL970034	SIM		SIM	
Noruega - NO	SIM	NO168645	SIM	NO177423 / 177566 / 177706 / 180119 / 302296	SIM	NO174709 / 176096
Nova Zelândia - NZ	SIM	NZ220409	???	NZ228050 / 238843 / 238845	???	NZ234576
Filipinas - PH	SIM	PH24661 / 26330	----*	----*	----*	----*
Portugal - PT	SIM	PT84975	SIM	PT89774	SIM	PT94778
Suécia - SE	SIM		SIM		SIM	
Singapura - SG	----*	----*	----*	----*	???	SG46495
Estados Unidos - US	SIM	US4681893	SIM	US5003080 / 5097045 / 124482 / 5149837 / 5216174 / 5245047 / 5280126	SIM	USRE40667 / US5273995
África do Sul - ZA	SIM	ZA8703438	SIM	ZA8900989	SIM	ZA9005742

Fonte: Base de dados EPO e Thomson Reuters. Elaboração própria.

* Não há depósito para este país na família de patentes.

** Não foi possível concluir a situação legal destes documentos mediante pesquisa dos códigos de patente (*kind codes*) fornecidos pelo EPO e/ou pela base de dados Thomson Reuters.

*** A Austrália somente reformou as diretrizes com o entendimento de não patenteabilidade de enantiômeros em 2012. A consulta à base de dados do escritório australiano indicou que a decisão de concessão da patente foi publicada em 25.02.93.

OBS₁: Na Austrália e no Reino Unido, as patentes enantioméricas foram revogadas por ordem judicial conforme será detalhado posteriormente neste estudo. O *status* atual em outros países não foi buscado por esta pesquisa.

OBS₂: Os países sem numeração do documento correspondente são participantes da União Europeia, tendo as patentes sido concedidas através do depósito unificado. Há registro da concessão nestes países no histórico do INPADOC.

3.3.1 USPTO – Estados Unidos

O escritório americano entendeu que as reivindicações correspondentes ao enantiômero R não possuíam novidade, pois a patente base não estava limitada aos racematos, englobando os dois isômeros trans individualmente (R-trans e S-trans), assim como suas misturas de formas trans (incluindo racematos). Ressalta-se que esse entendimento não é devido à revelação da mistura racêmica, e sim ao fato de que os enantiômeros são explicitamente citados na descrição, quando esta indica os 2 carbonos quirais presentes na fórmula I e menciona que a invenção contempla somente os enantiômeros de forma trans. Ou seja, para o USPTO os enantiômeros foram revelados individualmente no documento do estado da técnica. No tocante às reivindicações que correspondiam aos diversos sais farmacêuticos, o USPTO entendeu que não havia atividade inventiva, pois testar diferentes sais quanto à atividade farmacológica já era procedimento conhecido no estado da técnica. Porém, a decisão de não-concessão da patente enantiomérica foi revertida com base em argumentos comerciais que comprovaram que o sucesso do medicamento Lipitor não foi devido a marketing excessivo, mas sim às superiores propriedades médicas do composto atorvastatina frente às demais estatinas presentes no mercado. Percebe-se, portanto, que as justificativas desta análise já estavam todas previstas nas diretrizes do USPTO. As discussões principais deste processo são expostas resumidamente na Figura 8.

Quadro 2 - As reivindicações originais da patente enantiomérica no EPO e no USPTO (US 5273995).

As reivindicações originais da patente enantiomérica no EPO	As reivindicações originais da patente enantiomérica no USPTO
<p>1. $[R-(R^*,R^*)] - 2 - (4 - \text{fluorfenil}) - \beta,\delta - \text{dihidroxi} - 5 - (1 - \text{metiletil}) - 3 - \text{fenil-4 - [(fenilamino) - carbonil]} - 1H - \text{pirrol} - 1 - \text{ácido heptanóico ou (2R-trans)-5-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil - N,4 - difenil - 1 - [2 -- (tetrahidro- 4 -hidroxi - 6 - oxo - 2H - pirano - 2 - il) etil]- 1H - pirrol - 3 -carboxamida e respectivos sais farmaceuticamente aceitáveis;}$</p> <p>2. O composto da reivindicação 1 o qual é $[R-(R^*,R^*)] - 2 - (4 - \text{fluorfenil}) - \beta,\delta - \text{dihidroxi} - 5 - (1 - \text{metiletil}) - 3 - \text{fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H-pirrol-1-ácido heptanóico;}$</p> <p>3. O composto da reivindicação 1 o qual é (2R-trans)-5-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil - N,4 - difenil - 1 - [2 - (tetrahidro - 4 - hidroxi - 6 - oxo - 2H -pirano - 2 - il) etil]- 1H - pirrol - 3 - carboxamida;</p> <p>4. O sal monossódico do composto da reivindicação 2;</p> <p>5. O sal monopotássico do composto da reivindicação 2;</p> <p>6. O sal de hemi-cálcio do composto da reivindicação 2;</p> <p>7. O sal N-metilglucamínico do composto da reivindicação 2;</p> <p>8. O sal de hemi-magnésio do composto da reivindicação 2;</p> <p>9. O sal de hemi-zinco do composto da reivindicação 2;</p> <p>10. A mistura do composto da reivindicação 2 com 1-desoxi-1-(metilamino)-d-glucitol;</p> <p>11. Composição farmacêutica contendo o composto da reivindicação 1 e veículos farmaceuticamente aceitáveis;</p> <p>12. Uso do composto da reivindicação 1 para a preparação de uma composição farmacêutica destinada ao tratamento de hipercolesterolemia ou hiperlipidemia;</p> <p>13. Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1 (descreve 2 processos no pedido de patente).</p>	<p>1. $[R-(R^*,R^*)] - 2 - (4 - \text{fluorfenil}) - \beta,\delta - \text{dihidroxi} - 5 - (1 - \text{metiletil}) - 3 - \text{fenil-4 - [(fenilamino) - carbonil]} - 1H - \text{pirrol} - 1 - \text{ácido heptanóico ou (2R-trans)-5-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil - N,4 - difenil - 1 - [2 - (tetrahidro- 4 -hidroxi - 6 - oxo - 2H - pirano - 2 - il) etil]- 1H - pirrol - 3 - carboxamida e respectivos sais farmaceuticamente aceitáveis;}$</p> <p>2. O composto da reivindicação 1 o qual é $[R-(R^*,R^*)] - 2 - (4 - \text{fluorfenil}) - \beta,\delta - \text{dihidroxi} - 5 - (1 - \text{metiletil}) - 3 - \text{fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H-pirrol-1-ácido heptanóico;}$</p> <p>3. O composto da reivindicação 1 o qual é (2R-trans)-5-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil - N,4 - difenil - 1 - [2 - (tetrahidro - 4 - hidroxi - 6 - oxo - 2H -pirano - 2 - il) etil]- 1H - pirrol - 3 - carboxamida;</p> <p>4. O sal monossódico do composto da reivindicação 2;</p> <p>5. O sal monopotássico do composto da reivindicação 2;</p> <p>6. O sal de hemi-cálcio do composto da reivindicação 2;</p> <p>7. O sal N-metilglucamínico do composto da reivindicação 2;</p> <p>8. O sal de hemi-magnésio do composto da reivindicação 2;</p> <p>9. O sal de hemi-zinco do composto da reivindicação 2;</p> <p>10. A mistura do composto da reivindicação 2 com 1-desoxi-1- (metilamino) - d-glucitol;</p> <p>11. Composição farmacêutica contendo o composto da reivindicação 1 e veículos farmaceuticamente aceitáveis;</p> <p>12. Método de inibição da síntese do colesterol em humanos acometidos por hipercolesterolemia através da administração de compostos da reivindicação 1 em forma de dosagem unitária.</p> <p>13. Composição farmacêutica destinada ao tratamento de hipercolesterolemia compreendendo uma quantidade efetiva do sal de hemi-cálcio $[R-(R^*,R^*)] - 2 - (4 - \text{fluorfenil}) - \beta,\delta - \text{dihidroxi} - 5 - (1 - \text{metiletil}) - 3 - \text{fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H-pirrol-1-ácido heptanóico e carreadores farmaceuticamente aceitáveis;}$</p> <p>14. Método de inibição da síntese do colesterol em humanos acometidos por hipercolesterolemia através da administração do composto sal de hemi-cálcio $[R-(R^*,R^*)] - 2 - (4 - \text{fluorfenil}) - \beta,\delta - \text{dihidroxi} - 5 - (1 - \text{metiletil}) - 3 - \text{fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H-pirrol-1-ácido heptanóico em forma de dosagem unitária.}$</p>

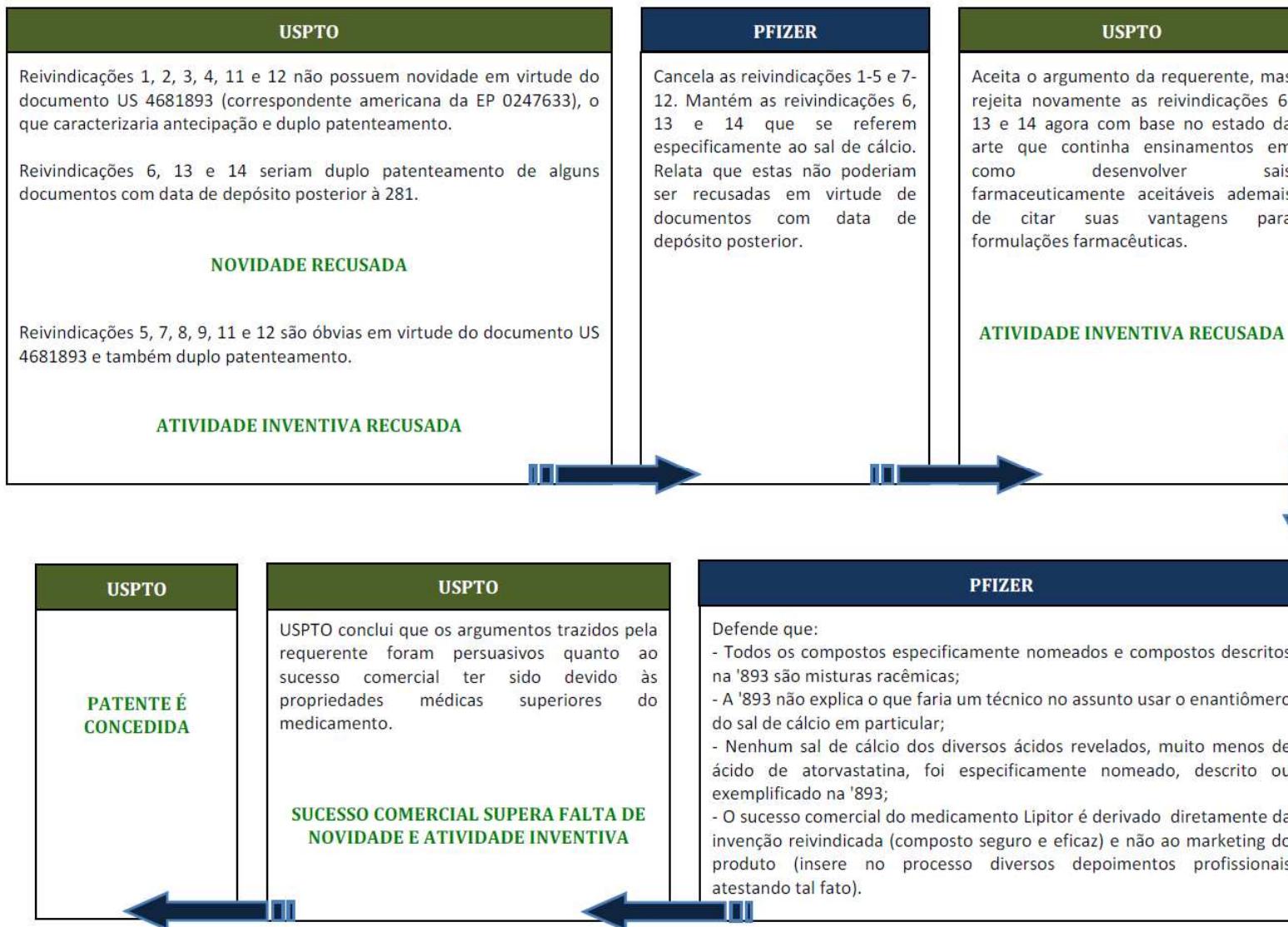
Fonte: Base de dados EPO. Elaboração própria.

Quadro 3 - As reivindicações finais da patente enantiomérica no EPO e no USPTO (US 5273995).

As reivindicações finais da patente enantiomérica após análise do EPO	As reivindicações finais da patente enantiomérica após análise do USPTO
<p>1. O sal de hemi-cálcio $[R-(R^*,R^*)]$ – 2 - (4 - fluorfenil) - β,δ – dihidroxi – 5 - (1 - metiletil) – 3 - fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H-pirrol-1-ácido heptanóico;</p> <p>2. Composição farmacêutica contendo o composto da reivindicação 1 e carreadores farmaceuticamente aceitáveis;</p> <p>3. Uso do composto da reivindicação 1 para a preparação de uma composição farmacêutica destinada ao tratamento de hipercolesterolemia ou hiperlipidemia;</p> <p>4. Processo para a preparação do composto da reivindicação 1 (descreve 2 processos no pedido de patente).</p>	<p>1. O sal de hemi-cálcio $[R-(R^*,R^*)]$ – 2 - (4 - fluorfenil) - β,δ – dihidroxi – 5 - (1 - metiletil) – 3 - fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H-pirrol-1-ácido heptanóico; (anterior reivindicação de número 6)</p> <p>2. Composição farmacêutica destinada ao tratamento de hipercolesterolemia compreendendo uma quantidade efetiva do sal de hemi-cálcio $[R-(R^*,R^*)]$ – 2 - (4 - fluorfenil) - β,δ – dihidroxi – 5 - ((1 - metiletil) – 3 - fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H-pirrol-1-ácido heptanóico e carreadores farmaceuticamente aceitáveis; (anterior reivindicação de número 13)</p> <p>3. Método de inibição da síntese do colesterol em humanos acometidos por hipercolesterolemia através da administração do composto sal de hemi-cálcio $[R-(R^*,R^*)]$ – 2 - (4 - fluorfenil) - β,δ – dihidroxi – 5 - ((1 - metiletil) – 3 - fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H-pirrol-1-ácido heptanóico em forma de dosagem unitária. (anterior reivindicação de número 14).</p>

Fonte: Base de dados EPO. Elaboração própria.

Figura 8 - Resumo do processo administrativo do pedido da patente enantiomérica no USPTO (US 5273995).

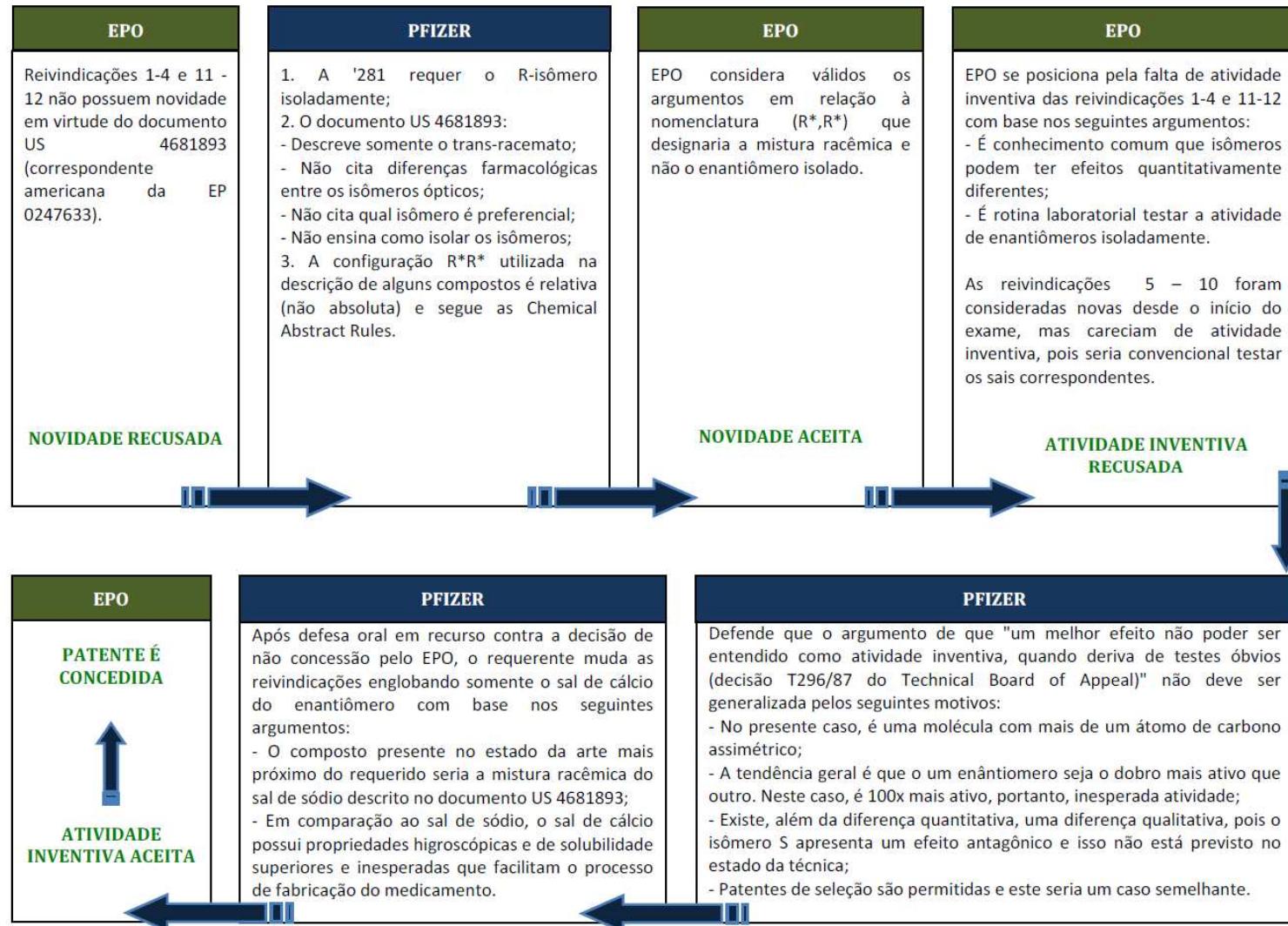


Fonte: Base de dados EPO. Elaboração própria.

3.3.2 EPO – Europa

Diferentemente, o escritório europeu reconheceu a novidade do enantiômero R por entender que a nomenclatura “R*R*”, usada para descrever alguns compostos na patente base, não corresponde ao enantiômero isolado e sim à mistura racêmica de acordo com as *Chemical Abstracts Nomenclature Rules*. A temática da nomenclatura será retomada no tópico das ações judiciais referentes ao medicamento Lipitor. Isto posto, foi interpretado que os isômeros não foram revelados individualmente na patente base e, conforme as diretrizes do EPO, a mistura racêmica não revelou os correspondentes enantiômeros. Quanto à atividade inventiva, o EPO, inicialmente, considerou que a superior atividade terapêutica do enantiômero não justificaria o atendimento a esse critério, pois a descoberta derivou de testes óbvios (decisão em consonância com o caso T 0296/87 exposto nas diretrizes do EPO que destacou que produzir os enantiômeros isoladamente e testá-los quanto à potência terapêutica é atividade rotineira). Diante disto, a requerente modifica a estratégia restringindo as reivindicações ao sal de cálcio, pois este apresenta propriedades higroscópicas e de solubilidade superiores quando comparado ao sal de sódio que facilitam o processo de fabricação do medicamento. Para o EPO, tais propriedades foram consideradas suficientes para atender o requisito de atividade inventiva, sendo assim concedida a patente. As discussões principais deste processo são expostas resumidamente na Figura 9.

Figura 9 - Resumo do processo administrativo do pedido da patente enantiomérica no EPO (EP 0409281).



Fonte: Base de dados EPO. Elaboração própria.

3.3.3 INPI – Brasil

No Brasil, as invenções dos documentos EP 0247633 (patente base) e EP 0409281 (patente enantiomérica) foram solicitadas através dos pedidos de patente PP 1100079-1 e PP 1100078-3, respectivamente. Não há pedido de patente no Brasil correspondente ao documento WO 89/07598. São descritos na Tabela 5 os dados básicos referentes aos documentos depositados no Brasil.

Tabela 5 - Dados básicos dos documentos depositados no Brasil correspondentes à EP 0247633 e EP 0409281.

	PP 1100079-1	PP 1100078-3
Documento correspondente	EP 0247633	EP 0409281
Data de depósito	12.11.96	12.11.96
Data de publicação	08.04.97	08.04.97
Prioridade	US 868867	US 384187
Data da prioridade	30.05.86	21.07.89
Data da concessão	16.06.98	16.06.98

Fonte: Base de dados INPI. Elaboração própria.

Os pedidos de patente PP 1100079-1 e PP 1100078-3 foram concedidos através de um mecanismo diferenciado denominado *pipeline*. A Lei 5772/71 (Código da Propriedade Industrial – CPI) (BRASIL, 1971), revogada em 1996, não permitia o patenteamento de produtos e processos químico-farmacêuticos ou alimentícios no Brasil:

Lei 5772/71 - Código da Propriedade Industrial

Art. 9º Não são privilegiáveis:

c) as substâncias, matérias, misturas ou produtos alimentícios, químico-farmacêuticos e medicamentos, de qualquer espécie, bem como os respectivos processos de obtenção ou modificação.

Com o intuito de se adequar ao TRIPS, o Brasil promoveu uma ampla reforma do CPI, originando a nova legislação de propriedade industrial do país – a Lei 9279/96 (Lei de Propriedade Industrial – LPI) (BRASIL, 1996). A LPI, não somente passou a permitir o

depósito e a concessão de patentes de produtos ou processos relacionados à indústria química-farmacêutica ou alimentícia, como também, admitiu o mecanismo transitório denominado *pipeline* para este tipo de matéria. Tal mecanismo permitiu que, no prazo de 1 ano após a publicação da LPI, países participantes de tratado ou convenção em vigor no Brasil pudessem depositar os respectivos pedidos de patente anteriores à LPI no INPI, ficando garantida a concessão da mesma após comprovação da concessão da patente no país onde foi depositado o primeiro pedido. Para tanto, o objeto da proteção não poderia ter sido colocado em qualquer mercado seja pelo titular ou por terceiros. Assim, foi permitida proteção a produtos e processos farmacêuticos objetos de pedidos de patente depositados anteriormente à LPI no Brasil.

Lei 9279/96 – Lei da Propriedade Industrial

Art. 230. Poderá ser depositado pedido de patente relativo às substâncias, matérias ou produtos obtidos por meios ou processos químicos e as substâncias, matérias, misturas ou produtos alimentícios, químico-farmacêuticos e medicamentos de qualquer espécie, bem como os respectivos processos de obtenção ou modificação, por quem tenha proteção garantida em tratado ou convenção em vigor no Brasil, ficando assegurada a data do primeiro depósito no exterior, desde que seu objeto não tenha sido colocado em qualquer mercado, por iniciativa direta do titular ou por terceiro com seu consentimento, nem tenham sido realizados, por terceiros, no País, sérios e efetivos preparativos para a exploração do objeto do pedido ou da patente.

§ 1º O depósito deverá ser feito dentro do prazo de 1 (um) ano contado da publicação desta Lei, e deverá indicar a data do primeiro depósito no exterior.

§ 2º O pedido de patente depositado com base neste artigo será automaticamente publicado, sendo facultado a qualquer interessado manifestar-se, no prazo de 90 (noventa) dias, quanto ao atendimento do disposto no caput deste artigo.

§ 3º Respeitados os arts. 10 e 18 desta Lei, e uma vez atendidas as condições estabelecidas neste artigo e comprovada a concessão da patente no país onde foi depositado o primeiro pedido, será concedida a patente no Brasil, tal como concedida no país de origem.

§ 4º Fica assegurado à patente concedida com base neste artigo o prazo remanescente de proteção no país onde foi depositado o primeiro pedido, contado da data do depósito no Brasil e limitado ao prazo previsto no art. 40, não se aplicando o disposto no seu parágrafo único.

§ 5º O depositante que tiver pedido de patente em andamento, relativo às substâncias, matérias ou produtos obtidos por meios ou processos químicos e as substâncias, matérias, misturas ou produtos alimentícios, químico-farmacêuticos e medicamentos de qualquer espécie, bem como os respectivos processos de obtenção ou modificação, poderá apresentar novo pedido, no prazo e condições estabelecidos neste artigo, juntando prova de desistência do pedido em andamento.

§ 6º Aplicam-se as disposições desta Lei, no que couber, ao pedido depositado e à patente concedida com base neste artigo.

O procedimento administrativo de concessão de uma patente de invenção mediante *pipeline* é bem simplificado quando comparado àquele a qual são submetidos os pedidos de patentes regulares, tendo em vista que são analisados somente os critérios determinados no art. 230 da LPI, ficando a proteção restrita ao quadro reivindicatório do pedido originário. Ou seja, o INPI não realiza o exame quanto aos requisitos materiais de patenteabilidade, uma vez que o mecanismo *pipeline* é uma forma de revalidação de patente, onde se aproveita o exame feito no país de origem (CASCÃO, 2009). Assim, os pedidos de patente referente ao medicamento Lipitor no Brasil foram concedidos sem que houvesse avaliação dos critérios de novidade e atividade inventiva. Das 12 reivindicações do documento PP 1100078-3 (Quadro 4), somente a última foi excluída, pois referia-se a método terapêutico que, por sua vez, não é patenteável pela legislação brasileira. Ressalta-se que a vigência desta patente seria até 21.07.2009, mas, através de outra ação judicial (BRASIL, 2006), este período foi extendido até 28.12.2010 em virtude da alteração da data de vigência da patente original nos Estados Unidos (US 5273995). Porém, a Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos (Pro-Genéricos) inicia disputa judicial contra a Pfizer e o INPI no intuito de anular a concessão da patente PP 1100078-3 (BRASIL, 2008). Através da análise do processo judicial, exposta posteriormente neste estudo, foi possível identificar o entendimento do INPI no caso Lipitor.

Quadro 4 - As reivindicações originais da patente enantiomérica no INPI.

As reivindicações originais da patente enantiomérica no INPI	
1.	Ácido [R - (R*,R*)] - 2 - (4 - fluorfenil) - β,δ - dihidroxi - 5 - (1 - metiletil) - 3 - fenil - 4 - [(fenilamino) - carbonil] - 1H - pirrol - 1 - heptanóico ou (2R-trans)-5-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil - N,4 - difenil - 1 - [2 -(tetrahidro- 4 -hidroxi - 6 - oxo - 2H - pirano - 2 - il) etil]- 1H - pirrol - 3 - carboxamida, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis;
2.	O composto da reivindicação 1 o qual é ácido [R-(R*,R*)] - 2 - (4 - fluorfenil) - β,δ - dihidroxi - 5 - (1 - metiletil) - 3 - fenil - 4 - [(fenilamino) - carbonil] -1H - pirrol-1-heptanóico;
3.	Composto, de acordo com a reivindicação 1, o qual é (2R-trans)-5-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil - N,4 - difenil - 1 - [2 -(tetrahidro- 4 - hidroxi - 6 - oxo - 2H -pirano - 2 - il) etil]- 1H - pirrol - 3 - carboxamida;
4.	O sal monossódico do composto da reivindicação 2;
5.	O sal monopotássico do composto da reivindicação 2;
6.	O sal de hemi-cálcio do composto da reivindicação 2;
7.	O sal N-metilglucamínico do composto da reivindicação 2;
8.	O sal de hemi-magnésio do composto da reivindicação 2;
9.	O sal de hemi-zinco do composto da reivindicação 2;
10.	Mistura do composto da reivindicação 2 com 1-desoxi-1-(metilamino)-d-glucitol;
11.	Composição farmacêutica para tratar hipercolesterolemia, a qual compreende uma quantidade hipocolesterolêmica e eficaz de um composto da reivindicação 1 e um veículo farmaceuticamente aceitável;
12.	Método de inibição da síntese de colesterol em um ser humano que sofre de hipercolesterolemia, método este que compreende administrar um composto da reivindicação 1 em forma de dosagem unitária. *

*Somente a reivindicação 12 foi excluída para a concessão da patente.

Fonte: Base de dados INPI. Elaboração própria.

3.4 A análise judicial da patente enantiomérica

Em relação às ações judiciais, estas foram movidas principalmente por indústrias de medicamentos genéricos que visavam à revogação da exclusividade de mercado da Warner-Lambert/Pfizer. Dentre estas empresas, destaca-se a Ranbaxy Laboratories, companhia farmacêutica indiana, que buscou aprovação junto ao FDA para comercializar o medicamento genérico atorvastatina em 2002, quando se iniciou a disputa litigiosa entre esta e a Warner-

Lambert em busca da lucratividade deste fármaco, que teria sua patente expirada somente em 2011 (OWENS, 2005; LIPITOR, 2009).

Em relação à infringência da patente base (EP 0247633) pela Ranbaxy, todas as decisões judiciais encontradas na literatura foram a favor do grupo Pfizer. No tocante à validade da patente enantiomérica (EP 0409281), algumas decisões, como, por exemplo, de tribunais da Austrália e Reino Unido, declararam como não válida a segunda patente da Warner-Lambert, considerando parcialmente procedentes as alegações da empresa Ranbaxy. Porém, as decisões proferidas foram baseadas em entendimentos diversos, ou seja, cada ação apresentou particularidades de raciocínio que são detalhadas a seguir.

3.4.1 Estados Unidos

A Corte Distrital de Delaware nos Estados Unidos julgou em 16 de dezembro de 2006 a ação civil proposta pelo grupo Pfizer contra empresas do grupo Ranbaxy em novembro de 2004 (ESTADOS UNIDOS, 2005). A Pfizer acusou a Ranbaxy de infringir suas patentes US 4681893 (correspondente da patente base - EP 0247633) e US 5273995 (correspondente da patente enantiomérica - EP 0409281) ao requerer ao FDA, através do mecanismo ANDA (*Abbreviated New Drug Application*), autorização para produzir, usar e vender um medicamento contendo atorvastatina cálcica como princípio ativo. Em resposta à acusação, a Ranbaxy alega que não infringe as patentes citadas, questiona a validade da construção das reivindicações e da extensão garantida pelo USPTO à patente base. Ademais, afirma que a reivindicação 6 da patente enantiomérica é inválida por duplo patenteamento, falta de atividade inventiva (óbvia) e antecipação, como também acusa a Pfizer de conduta injusta/enganosa junto ao USPTO para conseguir este direito de propriedade industrial. A decisão analisou separadamente as alegações, chegando às seguintes conclusões:

1) Quanto à infringência das patentes da Pfizer pela Ranbaxy

Ranbaxy alegou que a fórmula estrutural I da patente base representa a fórmula genérica do racemato. Por sua vez, a Pfizer afirmou que a reivindicação 1 realmente representa racematos, mas que não está limitada aos mesmos, ou seja, também representa os enantiômeros R-trans, S-trans e misturas não equivalentes destes enantiômeros. As partes concordaram que, apesar da fórmula I representar a configuração espacial do enantiômero R-trans, esta deve ser interpretada no contexto do documento. Ou seja, a configuração espacial descrita não deve ser entendida como absoluta, e sim como relativa.

A corte, por sua vez, entendeu que a patente base não está limitada a racematos e engloba todas as formas trans (R e S), assim como as misturas dos mesmos e o enantiômero da atorvastatina cálcica. Desta forma, decide que o produto da Ranbaxy infringe as reivindicações 1-4 e 8-9 da patente base (US 4681893). A corte embasa sua decisão nos seguintes fatos:

- O documento da patente base expressamente declara que os compostos da fórmula I possuem 2 carbonos assimétricos, originando 4 possíveis isômeros: R-cis, S-cis, R-trans e S-trans (dos quais a invenção somente requer as formas trans);
- Não há uso dos termos racematos, trans ou formas trans na reivindicação 1 que seriam limitantes à solicitação. Ou seja, esta deve ser interpretada como genérica (engloba todas as formas possíveis). Como exemplo do próprio documento, a corte cita a reivindicação 5 que usa a designação “Trans-(+/-)” específica para a identificação de misturas racêmicas, demonstrando que o requerente sabia como limitar reivindicações a racematos, mas não escolheu restringir as outras reivindicações da patente;

- Apesar da parte descritiva do documento não revelar métodos de produção dos enantiômeros (exemplos e reações químicas demonstravam somente a obtenção de racematos), esta deve ser entendida como ilustrativa e não limitante ao escopo da invenção.

Por fim, como o princípio ativo do medicamento da Ranbaxy é o enantiômero R-[R*,R*] do sal hemicálcico de atorvastatina, a corte declara a infringência literal da reivindicação 6 da patente enantiomérica (US 5273995) pela Ranbaxy.

2) Quanto à novidade da patente enantiomérica (US 5273995)

Em relação à novidade frente à patente base, a corte adotou o posicionamento judicial já aplicado em outros casos de que a revelação da mistura racêmica não antecipa seus respectivos enantiômeros. Ademais, cita que o documento mencionava o cálcio como um dos sete sais farmacêuticamente aceitáveis, mas não expressamente identificava a atorvastatina cálcica. Assim, o composto enantiomérico foi considerado novo e passível de proteção.

No tocante à patente WO 89/07598 (US 5003080), a Ranbaxy alegou que as reivindicações 12 e 14 deste documento anulavam a novidade da reivindicação 6 (atorvastatina cálcica) da patente enantiomérica. A corte argumentou que a reivindicação 12 referia-se a um processo para preparar certos compostos de lactona definidos pela fórmula Ia e os respectivos hidroxi-ácidos e sais farmacêuticamente aceitáveis. Ou seja, esta reivindicação pode ser interpretada como uma classe genérica, enquanto a reivindicação 6 da patente enantiomérica representa um composto específico da mesma. O entendimento em patentes de seleção é que, de forma geral, a espécie não é invalidada por duplo patenteamento frente à classe genérica previamente revelada. A reivindicação 14, por sua vez, referia-se a um processo para produzir um único composto, a lactona de atorvastatina. Porém, nem o processo e nem o composto ali descrito estariam contemplados na reivindicação 6 da patente

enantiomérica. Isto posto, o juiz então afirma que há novidade para o composto atorvastatina cárlica frente à patente WO 89/07598.

Destaca-se desta decisão que o juiz, ao analisar a infringência da patente base pela Ranbaxy, declarou que este documento incluía a atorvastatina cárlica. Ou seja, a interpretação é abrangente, pois a fórmula genérica dá exclusividade ao titular sobre todas as possíveis formas nela cabíveis. Porém, quando da análise do critério de novidade, o juiz declarou que a atorvastatina cárlica não havia sido expressamente revelada. Ou seja, neste tópico a interpretação é restritiva ao que realmente é descrito no documento. Este tipo de análise é característico de casos de patente de seleção.

3) Quanto à atividade inventiva da patente enantiomérica (US 5273995)

No que concerne à atividade inventiva frente à patente base, a corte entendeu que a patente enantiomérica não era óbvia devido aos seguintes fatores:

- A patente base não menciona o sal de cálcio como preferencial frente os possíveis sais;
- O estado da arte sugere que selecionar sais é uma tarefa difícil e o sucesso não é facilmente previsível. Apesar de ser óbvio para químicos medicinais testar diferentes sais, “ser óbvio testar” não é igual a “ser óbvio” quanto à patenteabilidade. Não havia motivos ou expectativa de sucesso para que o técnico no assunto selecionasse o sal de cálcio;
- O estado da arte, à época, incentivava a produzir racematos e modificar a estrutura destes compostos para aumentar a atividade, e não a resolver racematos em seus isômeros individuais. A expectativa com a resolução de racematos era de no máximo um aumento de 2x a atividade terapêutica;

- Se existisse alguma motivação para resolver racematos na patente base, um técnico no assunto começaria pelo composto 3 que foi identificado como o composto mais ativo, e não o composto 1;
- Não havia estatinas comercializadas na forma de sal de cálcio;
- O sucesso comercial do Lipitor foi comprovadamente devido à sua eficácia terapêutica comparada a outros produtos;
- O Lipitor supriu uma necessidade há muito tempo requerida de estatinas mais eficientes no alcance de níveis de colesterol (LDL) desejáveis.

Ressalta-se que o juiz entendeu que o composto requerido pela patente enantiomérica era uma espécie do gênero revelado na patente base. Ou seja, esta *chiral switch* foi interpretada como uma patente de seleção, o que está de acordo com as diretrizes do USPTO que trata desses dois assuntos de forma quase indivisível.

Tendo em consideração a patente WO 89/07598 (US 5003080), o juiz declara que, apesar da reivindicação 12 ensinar um processo que pode ser utilizado para fazer a atorvastatina cálcica, não há nada no documento que levasse um técnico no assunto a selecionar os compostos químicos necessários para tal. Ressalta ainda que a única estatina comercializada à época era a Lovastatina, que possuía a forma de lactona, e não ácido ou sal. Ademais, se houvesse alguma preferência por sal, este seria o sal de sódio, e não o de cálcio. Portanto, o juiz entendeu que a patente enantiomérica não decorre de maneira óbvia a partir da patente WO 89/07598.

4) Quanto à conduta injusta/enganosa da Pfizer junto ao escritório nacional

A Ranbaxy alegou que a Pfizer não indicou como referência o documento anterior US 5003080 (WO 89/07598) para o USPTO, pois este deixaria caracterizado duplo

patenteamento. Ademais, cita que a Pfizer também omitiu testes *in vivo* chamados AICS *screens* (apresentados inclusive para o FDA ao registrar o medicamento Lipitor) e testes *in vitro* chamados *CSI screens* que demonstraram não haver diferença significativa de atividade entre os compostos em questão (ao invés de 10x mais potente, os resultados omitidos concluíam que era somente 2x mais potente).

Em relação à primeira alegação, a corte entendeu que a Pfizer não ter apontado o documento US 5003080 (WO 89/07598) não foi intencional. Tratando-se dos dados provenientes dos testes *in vivo* AICS, o inventor declarou que ensaios conduzidos *in vivo* apresentam uma variedade de fatores complicadores que os tornam duvidosos quanto à atividade inibitória da síntese do colesterol. A corte encontrou evidências de que o inventor da patente enantiomérica não utilizou tais testes para comparação de atividade em suas teorias SAR (estudo de Relação Atividade-Estrutura) que levaram à elucidação da atorvastatina cárlica. Desta forma, a corte entendeu que a decisão de que os dados de testes AICS não eram relevantes para o USPTO foi tomada de boa fé. Assim como, o inventor foi convincente ao esclarecer que dados de outros testes CSI realizados não foram expostos ao USPTO, pois os resultados destes não poderiam ser utilizados em matéria de comparação, pois cada teste detinha alguma particularidade que invalidava cientificamente esta metodologia.

As questões quanto à validade da construção das reivindicações (corte declarou que as falhas nas reivindicações não eram suficientes para a nulidade das mesmas) e à validade da extensão garantida pelo USPTO à patente base (corte declarou válida a extensão), não foram aqui discutidas de forma pormenorizada, pois fogem do escopo deste estudo.

Na tentativa de reversão, a decisão acima foi levada à esfera federal em 05 de janeiro de 2006 (United States Court of Appeals for the Federal Circuit) pela Ranbaxy. A decisão da corte federal foi emitida em 02 de agosto do mesmo ano (ESTADOS UNIDOS, 2006).

A Ranbaxy continuou alegando que a patente base somente requeria o racemato, ressaltando que em processos judiciais no exterior a Pfizer afirmou que as referências ao termo “trans” deveriam ser lidas como “trans-(+/-)” e que, em processos questionando a validade da patente enantiomérica, a mesma afirmou que a patente base estava limitada a misturas de enantiômeros e não ao isômero R. O juiz federal confirmou a decisão do juiz distrital de que a Ranbaxy infringia as patentes da Pfizer, esclarecendo que, se um técnico no assunto tivesse entendido o desenho da fórmula estrutural I como limitador do escopo da reivindicação 1 a trans-racematos, não seria necessária a expressa exclusão das formas cis. Concordou ainda com o juiz de primeira instância que as declarações feitas pela Pfizer nos processos estrangeiros eram irrelevantes para o presente caso, pois estas foram feitas em resposta a requerimentos de patenteabilidade específicos das leis dinamarquesa e europeia. Acrescentou que declarações feitas em ações referentes à patente enantiomérica não podem ser utilizadas para interpretar as reivindicações da patente base. A decisão de segunda instância manteve também válido o termo de extensão garantido à patente base.

A única decisão contrária à primeira ação foi relacionada à construção das reivindicações na patente enantiomérica. A reivindicação 6 deste documento se referia ao sal hemicálcico do composto da reivindicação 2. A reivindicação 2, por sua vez, era dependente da reivindicação 1 que citava os compostos: ácido de atorvastatina, lactona de atorvastatina ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Porém, a reivindicação 2 somente citava ácido de atorvastatina, assim não incluía os sais farmacêuticamente aceitáveis de ácido de atorvastatina. A corte distrital considerou que as falhas nas reivindicações não eram suficientes para a nulidade das mesmas. No entanto, a corte federal reverteu a decisão e declarou inválida a reivindicação 6 da patente enantiomérica (US 5273995) devido à inconsistências na construção da mesma.

As companhias Ranbaxy e Pfizer, na tentativa de resolução do caso nos EUA, acordaram que a Ranbaxy teria uma licença rigorosa das patentes em questão para comercializar a versão genérica do medicamento Lipitor com exclusividade por um período de seis meses por ser a primeira companhia a buscar aprovação regulatória para a venda deste produto (LIPITOR, 2009).

3.4.2 Reino Unido

A ação do Reino Unido (REINO UNIDO, 2005) envolve a Warner-Lambert/Pfizer e duas empresas farmacêuticas produtoras de medicamentos genéricos, a Ranbaxy (alega não infringência da patente base EP 0247633 e invalidade da patente enantiomérica EP 0409281) e a empresa Arrow Generics Limited (alega invalidade da patente enantiomérica EP 0409281).

1) Quanto à infringência das patentes da Pfizer pela Ranbaxy

No que concerne a patente base englobar ou não o enantiômero, o juiz pontua:

- Embora as fórmulas I e X mostrem o composto R-(R*,R*), aparentemente é comum em química orgânica, usar a fórmula estrutural de um único enantiômero para demonstrar o racemato, assim sendo o contexto determinará o que a fórmula estrutural indica. O juiz enumera todas as vezes que o documento possa indicar ambiguidade, mas reforça que, diante desta prática de representação de fórmulas estruturais, entende que em todas essas passagens o autor se referia à mistura racêmica;

- Pertencia ao estado da técnica alguns estudos (alguns iguais aos utilizados na ação australiana detalhada posteriormente) que ressaltavam:

1. As primeiras estatinas (mevinolina e compactina) eram produtos naturais que existiam na forma enantiomérica. Os estudos com estes compostos revelaram que eles possuíam uma estrutura 4(R)-trans;
2. A atividade terapêutica provavelmente está relacionada ao isômero 4(R)-trans;
3. A forma ativa da molécula é a cadeia aberta de hidroxi-ácido formada a partir da hidrólise do anel da lactona. Este ácido pode prontamente formar sais, como por exemplo, sal de sódio.
4. A mistura racêmica pode ser resolvida em seus enantiômeros.
 - A estereoquímica dos compostos é expressamente discutida de forma breve, mas significante no documento quando declara que os compostos da fórmula I possuem 2 carbonos assimétricos, originando 4 possíveis isômeros: R-cis, S-cis, R-trans e S-trans (dos quais a invenção somente requer as formas trans);
 - Nas reivindicações 3, 4 e 5, o autor usou o nome do composto ao invés da fórmula estrutural, mas somente na reivindicação 3 foi incluído o símbolo (+/-) para identificar o racemato;
 - Na descrição do tratamento em seres humanos, nada é falado sobre resolução ou sobre a probabilidade de somente um dos enantiômeros do racemato ser o composto mais importante.

Após tecer tais observações, o juiz conclui que não há razão para o inventor não querer proteger toda a composição (racemato e enantiômeros), quando qualquer leitor do documento saberia qual era o elemento efetivo e que poderia isolá-lo usando técnicas rotineiras. Para o juiz, se um técnico no assunto vir a fórmula I ou X, ele interpretará que naquele racemato existe um enantiômero como composto mais ativo. Destarte, o juiz declara que a patente base compreende o racemato e os enantiômeros individuais, caracterizando como infringência a direitos de propriedade industrial o ato da Ranbaxy.

2) Quanto à novidade da patente enantiomérica (EP 0409281)

No que diz respeito à patente enantiomérica, esta foi questionada sob dois aspectos: antecipação pela patente WO 89/07598 e óbvia em relação à patente base EP 0247633. O documento WO 89/07598 requer meios de obter, particularmente, a fórmula I, que é a mesma fórmula I da patente base, exceto que o radical X é explicitamente o grupamento etil (-CH₂CH₂-). O mais importante a se observar, no entanto, é a fórmula Ia. O documento descreve o composto XII como o hidroxi ácido de cadeia aberta do composto Ia (pag 40). Posteriormente, cita que o isômero preferencial da invenção é o 4R, 6R dos compostos das fórmulas I, Ia e XII (pag 44). O composto Ia é atorvastatina na forma de lactona e o composto XII pode ser produzido a partir da hidrólise da lactona do composto Ia (pag 43). A partir do anel aberto da lactona (forma di-hidroxi ácida), os compostos desta invenção podem reagir com metais ou amino cátions farmacêuticamente aceitáveis para formar sais (pag 43). Ou seja, comparando-se a última fórmula estrutural na página 12 do documento da patente enantiomérica e a fórmula XII na página 40 do documento WO 89/07598, percebe-se que as fórmulas são idênticas, porém é mostrado o sal de cálcio na patente enantiomérica e a forma ácida no WO 89/07598. Somando-se o fato de que o enantiômero 4R-6R é precisamente especificado e que a resolução de racematos é de conhecimento geral na área, o juiz entendeu que este é um caso evidente de antecipação para a reivindicação 1 da patente enantiomérica. Conclui que a WO 89/07598 fornece direções específicas para produzir três compostos preferenciais, um dos quais é o reivindicado na patente enantiomérica. Ademais, o juiz declara que a reivindicação 2 – que trata de formulações farmacêuticas contendo o composto da reivindicação 1 – é também antecipada pela WO 89/07598.

Nota-se que o critério de novidade somente foi arguido em relação ao pedido de patente WO 89/07598, não incluindo a patente base. Muito provavelmente, isto se deve ao

fato de que as diretrizes do escritório nacional do Reino Unido seguem o entendimento do EPO, ou seja, a revelação anterior da mistura racêmica não anula a novidade do enantiômero isolado.

3) Quanto à atividade inventiva da patente enantiomérica (EP 0409281)

Diferentemente, em relação à atividade inventiva, a Ranbaxy estava amparada pelas diretrizes do Reino Unido, pois esta destaca que, na maioria dos casos, um único enantiômero é entendido como óbvio em virtude da revelação do racemato. É importante lembrar que o EPO somente concedeu a patente enantiomérica após a restrição das reivindicações ao sal de cálcio com base no argumento de que este composto possuía propriedades higroscópicas e de solubilidade superiores ao sal de sódio.

Inicialmente, o juiz reforça os conhecimentos do estado da técnica que indicavam o enantiômero R-R como o responsável pela atividade e que a forma ativa não era a lactona, e sim o ácido de cadeia aberta e seus sais. Os sais, por sua vez, já eram conhecidos por apresentar maior solubilidade que ácidos livres, como também por possuir estado físico sólido, tornando-se assim escolhas óbvias para formulações farmacêuticas sólidas. Ademais, testar diferentes sais, incluindo testes de higroscopia e dissolução, é prática rotineira nesta área. Para o juiz, o documento de patente base ensina claramente (pags 7-8) que a lactona (racemato) pode ser hidrolisada para produzir o ácido e que este pode ser usado para reagir formando sais metálicos, sendo o cálcio um dos expressamente mencionados. Acrescenta ainda que é descrito como o sal de sódio é produzido a partir da reação da lactona diretamente com hidróxido de sódio em uma mistura 1:2 de tetrahidrofurano/água. Por fim, o juiz conclui que a resolução do racemato neste caso não envolveu qualquer passo que não pertencesse aos

conhecimentos gerais e que sete sais foram especificamente descritos, não havendo atividade inventiva em selecionar apenas um.

O juiz ainda analisa o caso sob dois outros prismas: patente de seleção e abordagem problema/solução. No primeiro caso, o juiz conclui que a patente enantiomérica não é uma seleção válida, pois nenhuma vantagem ademais daquela apresentada pelos compostos já revelados é requerida na reivindicação 1. No segundo caso, o juiz esclarece que não havia descrição prévia de problemas relacionados à manipulação/fabricação com o sal de sódio (racemato) e, por isso, não entendeu a reformulação do problema pelo EPO após alegação de melhores propriedades higroscópicas e de solubilidade do sal de cálcio (enantiômero) pela Pfizer. O problema de manipulação com o sal de sódio foi descoberto ao mesmo tempo que o sal de cálcio foi testado. Neste ponto o juiz faz algumas indagações interessantes. Se o sal de sódio tivesse mostrado resultados satisfatórios de manipulação, então o sal de cálcio não seria uma invenção? Como redefinir o problema para analisar uma vantagem se este não estava descrito na especificação ou foi descoberto depois da data de prioridade? Ou seja, a abordagem problema/solução não é cabível a este caso.

Isto posto, o juiz declara que um técnico no assunto, em posse das fórmulas I e X, faria testes de absorção in vivo (motivo pelo qual a lactona foi rejeitada) e triagem de sais para a forma ácida, buscando o sal com a melhor combinação de características. Portanto, não há passo inventivo neste caso e as reivindicações 1 e 2 da patente enantiomérica são óbvias em virtude da patente base.

A decisão foi levada a recurso, quando foi avaliada por mais três juízes, os quais concordaram com a primeira sentença (REINO UNIDO, 2006).

3.4.3 Austrália

A Corte Federal da Austrália julgou em 20 de dezembro de 2006 a ação de nulidade de patente proposta pela Ranbaxy Australia Pty Ltd contra a Warner-Lambert Company LLC (AUSTRALIA, 2006). A patente em questão era a AU 628198 (depositada em 23.07.90; data de prioridade: 21.07.89 e concedida em 25.02.93) da qual a Warner-Lambert (empresa do grupo Pfizer) era a titular. Tal patente era a correspondente à patente enantiomérica (EP 0409281). A Warner-Lambert também era titular da patente AU 601981 (depositada em 18.05.87; data de prioridade: 30.05.86) – correspondente à patente base (EP 0247633). Em 2004, a Ranbaxy solicitou registro à autoridade sanitária local de medicamento contendo atorvastatina cálcica como princípio ativo. Devido a isto, a Warner-Lambert acusou a Ranbaxy de infringência das patentes AU 601981 e AU 628198. Por sua vez, a Ranbaxy defendeu-se alegando que a primeira patente refere-se somente a racematos e, portanto, não estaria infringindo-a já que o medicamento requerido contém o enantiômero R isolado. Ademais, acusa a patente enantiomérica da Pfizer como inválida por não estar de acordo com a legislação australiana, por ter havido descrição enganosa dos dados apresentados pela Pfizer no documento e também por falta de utilidade.

No intuito de elucidar as questões a corte australiana pontua diversos fatores:

- Não há dúvidas de que o técnico no assunto estaria ciente de diversos artigos científicos e especificações de patentes importantes que foram publicados no campo de inibidores da HMG-CoA redutase antes de 30 de maio de 1986 (data de prioridade da patente base). São citados 5 documentos dos quais são destacadas as seguintes informações:

1. O composto mevinolina, na forma ácida, é apontado como potente inibidor da HMG-CoA redutase. A fórmula do composto é descrita como contendo um anel de lactona substituído na forma trans com configuração 4R;

2. Ensaios com inibidores moderados da HMG-CoA redutase, tipificados pelo anel aberto da lactona, demonstraram que a atividade residia principalmente no racemato de lactona na forma trans. Ademais, após a resolução da trans lactona, foi identificado que a atividade era devida somente ao isômero (+) ou (d). Um segundo artigo confirmou o fato de que toda a atividade reside em um único enantiômero. Porém, este último acrescenta que a configuração absoluta do enantiômero estudado, na parte da lactona, era 4R, 6S (correspondendo analogamente aos centros da mevinolina);

3. Compostos na forma estereoisomérica 4R-trans foram solicitados em patente anterior (uma das referências da patente base). Tal documento somente descreve atividade em relação ao enantiômero R, único reivindicado na patente. Não há menção ao enantiômero S ou a racematos;

4. Compostos equivalentes aos enantiômeros R-trans da patente base foram indicados como preferenciais em outro documento de patente anterior – US 4739073 - (também citado como referência na patente base).

- Ademais dos artigos citados, o técnico no assunto também estaria ciente de:

1. A enzima HMG-CoA redutase existe como um estereoisômero 3R;

2. Compactina era um composto natural inibidor da HMG-CoA redutase que existia como um enantiômero simples;

4. Era conhecido de forma geral (antes de maio de 1986) que a configuração absoluta da compactina e da lovastatina eram similares e que estas tinham a configuração R-trans na lactona;

5. Era conhecido de forma geral (antes de maio de 1986) que estruturas químicas com o anel aberto da lactona eram mais ativas que a forma de lactona;

6. Inibidores da HMG-CoA redutase são enantioméricos e um enantiômero é provavelmente mais ativo que o outro;

7. A atividade biológica de um racemato no sistema biológico pode ser diferente de um enantiômero isolado, podendo diferir em vários aspectos como solubilidade e propriedades farmacológicas. O mesmo raciocínio pode ser utilizado para cada enantiômero e, portanto, pode ser desejável separar e remover o enantiômero menos ativo;

8. A expectativa normal é que um enantiômero seja aproximadamente 2x mais ativo que o racemato no sítio de ação do sistema biológico;

9. Antes de 30 de maio de 1986, o técnico no assunto esperaria que o enantiômero R provavelmente fosse o ativo, ou mais ativo enantiômero, mas isso só poderia ser confirmado isolando e testando o enantiômero;

10. Antes de 30 de maio de 1986, era de conhecimento geral que na química medicinal as misturas racêmicas poderiam ser separadas em enantiômeros individuais por métodos de resolução bem documentados ou os enantiômeros poderiam ser produzidos também por síntese quiral;

11. Em maio de 1986, era prática comum em publicações de novos fármacos quirais, nas quais não havia intenção de determinar a configuração estereoquímica absoluta, revelar a estereoquímica relativa desenhando um enantiômero. Ou seja, desenhar o enantiômero era arbitrário e entendido por estudiosos da área como uma forma convencional de representar os dois enantiômeros e misturas dos mesmos (isto deveria ser avaliado pelo contexto). Se a configuração revelasse um enantiômero, mas tivesse a intenção de representar o racemato, era possível adicionar o descritor (+/-) ou ('rac'), o que deixaria claro que a estrutura representaria somente o racemato.

1) Quanto à infringência das patentes da Pfizer pela Ranbaxy

No tocante à discussão da patente base abranger o racemato e/ou os enantiômeros isoladamente, é importante mencionar que as empresas litigantes concordaram que a fórmula estrutural I revelava a estereoquímica relativa (ou seja, não descrevia nenhum enantiômero especificamente). O juiz entendeu que a reivindicação 1 não está restrita ao trans racemato, mas também inclui os enantiômeros R-trans e S-trans com base nos seguintes argumentos:

- A reivindicação 5 da patente base (neste caso, a patente base americana US 4681893) utiliza o descritor (+/-), indicando que esta reivindicação estava restrita à mistura racêmica. Portanto, entende-se que a reivindicação 1 não tinha a intenção de ser limitada à mistura racêmica;
- Levando-se em consideração que o técnico no assunto saberia que racematos e enantiômeros podem apresentar diferentes atividades farmacológicas entre si e que os enantiômeros podem ser isolados ou produzidos isoladamente, o mesmo não interpretaria a fórmula 1 como se houvesse intenção de excluir o enantiômero mais ativo;
- Na especificação, há a passagem que cita que a assimetria origina 4 possíveis isômeros, explicitamente pontuando R-cis, S-cis, R-trans e S-trans, dos quais a invenção somente contempla as fórmulas trans. Em outras palavras, as fórmulas trans referem-se aos isômeros R-trans e S-trans citados anteriormente, ambos isômeros individuais e os componentes de mistura racêmica;
- O fato de as especificações não trazerem exemplos de enantiômeros puros não invalida este entendimento, pois exemplos são meramente ilustrativos.

Isto posto, o juiz decide em favor da Warner-Lambert concedendo liminar permanente que impede a Ranbaxy de infringir a patente base durante seu período de vigência, incluindo qualquer extensão do mesmo.

2) Quanto à atividade inventiva da patente enantiomérica (AU 628198)

No que concerne à patente enantiomérica, a Ranbaxy alegou que a invenção não é patenteável tendo em vista tratar-se de um composto conhecido (advindo da mistura racêmica da patente base) com utilidade também já determinada. Neste tópico da ação, a Ranbaxy não foca seus argumentos em falta de novidade e atividade inventiva, mas sim que a patente é inválida por não ser uma invenção ou um meio de fabricação conforme definido pela legislação australiana, citando uma ação mais antiga que esta considerou equivalente. A discussão acerca da legislação australiana vai além do escopo deste estudo não sendo necessário seu detalhamento. Porém, o juiz determina que a ação anterior não é comparável ao caso presente e que seria inapropriado permitir que o argumento de meio de fabricação fosse utilizado como meio de ataque à validade da patente baseando-se em obviedade e falta de atividade inventiva. Quanto a este critério, apesar da Ranbaxy ter desistido do mesmo, o juiz ressalta que, ainda que fosse rotineiro resolver racematos e testar diferentes sais, havia diversas opções tanto para resolução de racematos quanto para a formação de sais. As evidências no processo mostraram que importantes passos seletivos foram tomados e que não era previsível que o composto requerido tivesse as características mais desejáveis, concluindo consequentemente pela validade da patente enantiomérica.

A decisão judicial australiana, no tocante à atividade inventiva, é no mínimo intrigante considerando todos os argumentos presentes nos 5 artigos científicos, assim como os argumentos baseados no estado da arte de forma geral, citados pelo juiz no início da ação. Praticamente todos estes argumentos indicavam falta de atividade inventiva para o caso Lipitor, contudo o juiz concluiu que este critério foi atendido na patente enantiomérica.

Correlacionando as decisões às diretrizes administrativas, é interessante relembrar que a patente enantiomérica foi concedida na Austrália anteriormente à publicação das diretrizes

de 2012 que defendem que a mistura racêmica previamente revelada anula a novidade do enantiômero isolado. Pesquisa adicional se faz necessária para entender o posicionamento do escritório australiano à época.

3) Quanto à conduta injusta/enganosa da Pfizer junto ao escritório nacional

Em relação à falsa representação de dados pela Warner-Lambert, o juiz ressaltou que a tabela apresentada no documento de patente demonstrava uma atividade 10x superior do enantiômero em relação ao racemato. No entanto, a Ranbaxy afirma que a Pfizer havia realizado outros testes (*in vivo* e *in vitro*) que demonstravam uma atividade apenas 2x superior e que tais testes foram omitidos propositalmente do pedido de patente. O juiz destacou que a atividade 10x superior não estava descrita em nenhum dos documentos internos da Warner-Lambert ou em qualquer literatura publicada pelo inventor ou seu grupo de pesquisadores em relação à descoberta da atorvastatina. Relatórios da Pfizer datados de 1989 referentes aos resultados de testes AICS (*Acute Inhibition of Cholesterol Synthesis*) concluíram que o enantiômero R-trans demonstrou atividade 2x maior que a mistura racêmica (conforme o esperado pela literatura). Ademais, foram realizados outros testes CSI (diferentes do apresentado no documento) e COR (*CoA Reductase Inhibition Screen*) que também obtiveram resultados semelhantes aos testes AICS. À vista das provas apresentadas, o juiz entendeu que o enantiômero RR somente possui atividade terapêutica 2x superior ao racemato e que a afirmação de inesperado aumento de atividade na ordem de dezenas era artificial com base em dados selecionados para dar suporte ao pedido da patente enantiomérica, caracterizando tal fato como falso e enganoso.

Por último, o juiz analisa a alegação de falta de utilidade da patente enantiomérica. Este destaca que utilidade em legislação patentária é direcionada aos resultados prometidos na

especificação, e não à questão de sucesso comercial ou financeiro. Por conseguinte, como ficou provado que o enantiômero somente oferecia uma atividade 2x superior, e não 10x conforme o documento, a patente enantiomérica foi declarada sem utilidade e, portanto, revogada.

3.4.4 Brasil

A ação do Brasil foi proposta, em 07.01.2008, pela Associação Brasileira da Indústria de Medicamentos Genéricos - Pró-Genéricos contra a Warner-Lambert e o INPI, requerendo a nulidade da patente PI 1100078-3 (correspondente à EP 0409281- patente enantiomérica) por falta de novidade com base no documento WO 89/07598 e falta de atividade inventiva em virtude do documento EP 0247633 (patente base) (BRASIL, 2008). Ademais, no decorrer do processo, a Pro-genéricos acusa a Warner-Lambert de apresentar dados ilegítimos ou falsamente interpretados em relação aos testes de atividade do enantiômero [R-(R*R*)] da atorvastatina comparado à correspondente mistura racêmica da atorvastatina. Argumentos que ultrapassam o escopo deste estudo, por exemplo, a discussão sobre dever ou não examinar os critérios de patenteabilidade em patentes *pipeline*, não serão abordados. Acrescenta-se que estes tampouco foram impeditivos para o prosseguimento da ação ou impactaram de forma significativa no processo até o momento. Diferentemente das outras ações descritas, a ação no Brasil ainda encontra-se em andamento e, portanto, não há opinião de um juiz a ser exposta. Desta forma, foi dada maior ênfase aos argumentos das partes envolvidas no processo.

1) INPI

Apesar de figurar como Réu na ação, o INPI se mostra a favor da nulidade da patente enantiomérica. No que concerne à novidade, o INPI enfoca algumas passagens do relatório

descritivo da patente base (neste caso, a patente base americana US 4681893) que demonstram a formação de material com predominância na configuração trans e que caracterizam os compostos de configuração R*R* como os desejados, a saber:

- Na coluna 3 (linhas 49-54), é ressaltado que a assimetria da molécula gera 4 possíveis isômeros, dois dos quais são isômeros R-cis e S-cis e os outros dois são isômeros R-trans e S-trans. Porém, a invenção contempla apenas as formas trans dos compostos de fórmula I;
- Na coluna 6 (linhas 56-58), é revelado que o produto da reação contém uma predominância da configuração R*,R* desejada nos átomos de carbono três e cinco que se ligam a grupos hidroxi;
- Ainda na mesma coluna (linhas 64-68), há a afirmação “(...)foi determinado que nesta etapa da ciclização, foi produzido material contendo de 85-90% da configuração trans desejada do grupo 4-hidroxi relacionado ao grupo(...)”;
- O exemplo 2 na coluna 14 intitulado “Preparação do ácido R, R - 2 - (4-fluorfenil)-beta – delta – dihidroxi - 5 - (1- metiletil) - 3 - fenil - 4 [(fenilamino) - carbonil] - 1H - pirrol - 1 - ácido heptanóico” revela a síntese do enantiômero isolado.

Ademais dos argumentos expostos, o INPI destaca:

Ainda que nos detivéssemos somente ao quadro reivindicatório da anterioridade US 4681893, e não nos excertos acima transcritos do relatório descritivo, estaríamos diante de uma matéria que trata de moléculas iguais àquelas descritas no estado da técnica (presentes na mistura racêmica), mas com uma conformação espacial diferente.

Desta forma, o INPI aplica as diretrizes do órgão no sentido de que a mistura racêmica por si só já revela seus respectivos enantiômeros, como também traz evidências do relatório descritivo da patente base que comprometem a novidade do pedido da patente enantiomérica.

Percebe-se que o INPI analisa o critério de novidade a partir somente da EP 0247633 (patente base), isolando a WO 89/07598 da análise. Isto deve-se ao fato de que o INPI não

considerou o documento WO 89/07598 como estado da técnica, pois a publicação deste (24.08.1989) ocorreu posteriormente à publicação do documento de prioridade da EP 0409281 (US 384187 em 21.07.1989). A discussão sob este aspecto ocorreu, pois o pedido de patente prioridade US 384187 foi abandonado e, portanto, não poderia ser considerado estado da técnica. Como a EP 0409281 foi depositada no EPO somente em 20.07.1990 (e, em 26.02.1991, no USPTO – US 5273995), a autora da ação alega que essas últimas datas é que deveriam ser levadas em consideração para delimitar o estado da técnica. Assim, a WO 89/07598 seria impeditiva à patente enantiomérica. Porém, o INPI não concordou neste ponto com a autora, pois não houve processamento nacional do documento de patente WO 89/07598, o que retirava tal documento do estado da técnica segundo os §2º e §3º do art. 11 da LPI.

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

§ 1º ...

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

§ 3º O disposto no parágrafo anterior será aplicado **ao pedido internacional** de patente depositado segundo tratado ou convenção em vigor no Brasil, **desde que haja processamento nacional** (BRASIL, 1996, grifo nosso).

Em relação à atividade inventiva, o INPI aponta que a diferença de potência quantitativa (10x superior) demonstrada na tabela com os valores de IC₅₀ entre o enantiômero R-trans e a mistura racêmica não refletiu efeitos na aplicação clínica dos compostos. As dosagens administradas na patente base são de 40 a 600mg por dia ou 0,5 a 8,0 mg/kg de peso corporal por dia, enquanto que na patente enantiomérica as dosagens são de 10 a 500mg por dia ou 0,14 a 7,1mg/kg de peso corporal por dia, ou seja, as dosagens encontram-se dentro da mesma faixa. Tal fato evidencia a ausência de uma possível vantagem do composto.

Ademais desta observação, o INPI ressalta que o estado da técnica previa diferenças quantitativas e qualitativas entre estereoisômeros contidos em misturas racêmicas e que o isolamento destes para investigação de efeitos particulares decorre de maneira óbvia para um técnico no assunto.

2) Warner-Lambert/Pfizer

A Warner-Lambert, por sua vez, defendeu-se arguindo que a matéria descrita na patente enantiomérica é dotada de atividade inventiva, pois o estado da técnica não direcionava para a separação de isômeros das misturas racêmicas; a separação era custosa; esperava-se um atividade apenas 2x superior ao racemato (a atorvastatina cálcica obteve resultado inesperado de ser 10x mais ativa); não havia sugestões direcionadas ao sal de cálcio; a partir da patente do racemato, um técnico no assunto teria que realizar pelo menos 4 escolhas não óbvias para alcançar o produto objeto da patente enantiomérica ([1] modificar molecularmente o racemato ou resolver a mistura racêmica; [2] resolver a mistura racêmica do composto 3 (mais ativo) ou o composto 1 (lactona da atorvastatina); [3] produzir o enantiômero da lactona da atorvastatina ou transformá-lo em ácido e, posteriormente, em um sal; [4] escolher um sal dentro de um universo de 50-100 diferentes elementos) e, por fim, a atorvastatina cálcica mostrou-se mais segura e eficiente do que as estatinas já existentes.

Tratando-se do requisito novidade, a Warner- Lambert alegou, conforme o INPI, que a prioridade do documento da patente enantiomérica era o pedido abandonado US 384187, que foi publicado anteriormente ao documento WO 89/07598, sendo assim matéria nova. Porém, discorda do INPI quanto ao fato dos enantiômeros estarem descritos na patente base, pois de acordo com as regras da IUPAC (União Internacional para Química Pura e Aplicada), a descrição (R^*R^*) refere-se à mistura racêmica composta pelos isômeros $R(R^*,R^*)$ e

S(R*,R*). Rebate ainda o posicionamento do INPI em relação às dosagens sugeridas, afirmando que a variação apresentada no limite inferior das faixas (antes, 40mg e, depois, 10mg) é uma vantagem terapêutica incontestável, uma vez que se pode administrar uma quantidade bem menor do composto ativo para se conseguir o mesmo efeito terapêutico. Conclui enfatizando que, para que uma invenção apresente atividade inventiva, ela não tem que obrigatoriamente ser vantajosa em relação ao que já é conhecido na técnica e, sim não ser óbvia.

3) Perita oficial

O juiz então designou uma perita oficial para analisar o caso e responder as perguntas formuladas pelas partes. A perita emitiu o primeiro laudo a favor da patenteabilidade, ou seja, atestando a validade dos testes apresentados, a novidade e a atividade inventiva do composto solicitado na patente enantiomérica. No que diz respeito à novidade, a perita afirma que a análise da documentação juntada aos autos não revelou qualquer documento válido que antecipasse a matéria *sub judice*. Já no tocante à atividade inventiva, a perita concluiu que o isolamento de enantiômeros de uma mistura racêmica de atorvastatina não decorria, para um técnico no assunto, de maneira evidente ou óbvia em 1989.

Durante todo o processo, as partes apresentaram pareces técnicos de especialistas nas áreas química-farmacêutica e propriedade industrial, citaram ações judiciais ocorridas em outros países e anexaram artigos científicos na tentativa de comprovar suas alegações. Após o primeiro laudo, a Pro-genéricos, que somente havia citado a ação ocorrida na Austrália, anexa toda a documentação referente àquela decisão oficialmente traduzida. Ademais, o INPI apresenta um artigo de 1987 de autoria do FDA intitulado “*Guideline for submitting supporting documentation in drug applications for the manufacture of drug substances*” na

tentativa de demonstrar a falta de atividade inventiva. Novamente a perita é requerida a responder novos questionamentos formulados pelas partes em relação à documentação adicionada ao processo. Posteriormente, a perita emite o segundo laudo no qual reformula alguns dos entendimentos pretéritos:

- Com base na decisão proferida pelo Tribunal Federal da Austrália, a diferença de 10x entre a IC₅₀ do sal de sódio racêmico (anel lactâmico aberto) e da lactona racêmica (trans-(+/-)-5-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)-N,4-difenil-1-[2-tetraidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida) se deve à hidrólise incompleta da lactona racêmica. Os dados destes dois compostos citados foram empregados na comparação com o IC₅₀ da atorvastatina ([R - (R*R*)] - 2 - (4 - fluorfenil) - beta - delta - dihidroxi - 5 - (1 - metiletil - 3 - fenil - 4 [(fenilamino)- carbonil] - 1H - pirrol - 1 - ácido heptanóico), conforme tabela da página 7 do relatório descritivo da patente enantiomérica, porém é inadequado combinar valores de IC₅₀ de lactonas racêmicas e sais de sódio racêmicos para atribuir um valor de IC₅₀ global para sais de sódio racêmicos. Adicionalmente, comprovou-se na mesma ação que o sal de cálcio (atorvastatina) é duas vezes mais potente que sua mistura racêmica, e não 10x, como descrito na patente enantiomérica, ou seja, a potência encontrada é a esperada no caso de 50% do sal racêmico conter o enantiômero inativo. Assim, a perita conclui que houve comprovação de falsidade dos resultados dos testes de atividade no documento da patente enantiomérica.

- No tocante à atividade inventiva, a perita inicialmente embasa sua inversão de opinião na incorreta exposição de resultados da patente enantiomérica, já que os resultados inesperados passaram a não existir. Porém, também discute questões de obviedade, quando ressalta que na patente base, ainda que o composto 3 fosse o óbvio de se desenvolver devido sua maior potência, a decisão mais razoável seria testar todos eles (inclusive o composto 1), tendo em vista o pequeno número de compostos. Sob o mesmo aspecto de previsibilidade, a

perita expõe que o artigo publicado pelo FDA (apresentado pelo INPI) ressalta que para a aprovação de uma nova entidade química assimétrica, o requerente deveria, idealmente, separar os diversos estereoisômeros potenciais da nova entidade química ou sintetizá-la independentemente, bem como determina que as informações físico-químicas sobre cada estereoisômeros devem ser fornecidas e que as propriedades farmacológicas e toxicológicas destes podem precisar ser estudadas. Diante do fato que um técnico no assunto saberia que os estereoisômeros de uma mistura racêmica podem apresentar efeitos tanto qualitativos quanto quantitativos diferentes, a perita conclui que a matéria da patente enantiomérica decorre de maneira óbvia e evidente do estado da técnica.

Salienta-se que a perita se baseou na decisão australiana com relação aos testes apresentados. Todavia, teve posicionamento contrário em relação à atividade inventiva, o que é mais lógico tendo em vista os conhecimentos do estado da técnica destacados pelo juízes em ambas as ações.

No que concerne ao requisito de novidade, a decisão de que há novidade foi mantida, pois não há referência ao isômero puro da atorvastatina (incluindo sua lactona e seus sais) na patente base ou em qualquer outro documento apresentado pelas partes.

A ação ainda não foi julgada, mas o processo já se encontra concluso (não há mais provas a produzir) e, portanto, aguarda somente a análise e decisão do juiz. Salienta-se que o próprio juiz declarou que o laudo pericial oficial é somente informativo e que a sua decisão não está atrelada às conclusões da perita.

3.4.5 Análise das decisões

O exame pormenorizado das ações judiciais é mais surpreendente que o dos processos administrativos, pois delas resultaram decisões completamente distintas sobre diversos

tópicos além da novidade e atividade inventiva, como por exemplo, as interpretações acerca dos testes de capacidade inibitória do fármaco e a construção da reivindicação 6 da patente enantiomérica. O primeiro só não foi analisado pelo Reino Unido, muito provavelmente, porque a Ranbaxy já havia convencido o juiz da invalidade da patente enantiomérica por falta de novidade e atividade inventiva. Ou seja, não houve necessidade de maiores argumentações. Já a análise americana mostrou-se completamente oposta à análise australiana que foi aceita integralmente pela perita oficial da ação no Brasil. No que concerne ao segundo tópico (construção da reivindicação 6), este somente foi avaliado pelos Estados Unidos mesmo a incorreção estando presente em todos os outros documentos depositados nos países estudados.

Quanto aos critérios objeto deste estudo (novidade e atividade inventiva), frisa-se que as fundamentações já foram expostas de forma pormenorizada, sendo interessante somente destacar:

- A novidade da patente enantiomérica em relação à patente WO 89/07598 foi aceita pelos Estados Unidos e negada pelo Reino Unido baseando-se na mesma passagem textual, porém que foi interpretada por ambos de forma completamente contrária;
- Fato semelhante pode ser observado na análise da atividade inventiva da patente enantiomérica frente a patente base, pois os mesmos tópicos foram utilizados pelos Estados Unidos e Reino Unido na justificativa da decisão, mas compreendidos também de forma oposta. Por exemplo, enquanto os Estados Unidos defenderam que selecionar sais é uma prática difícil e imprevisível, o Reino Unido afirmou que selecionar sais é prática rotineira na pesquisa;
- A patente WO 89/07598 foi citada em todas as ações, exceto na Austrália, pois os argumentos da Ranbaxy neste país não foram focados em novidade e atividade inventiva. Porém, o Brasil excluiu a patente WO 89/07598 da análise de critérios de patenteabilidade em relação à patente enantiomérica, justificando que esta possuía data de publicação posterior à

publicação do documento de prioridade da patente enantiomérica e, portanto, não foi considerado estado da técnica de acordo com os §2º e §3º do art. 11 da LPI. Diferentemente, os Estados Unidos e o Reino Unido consideraram a patente WO 89/07598 estado da técnica.

- O juiz do Reino Unido foi o único a questionar a mudança de estratégia da Pfizer que passou a enfatizar as melhores propriedades farmacocinéticas do sal de cálcio quando comparado aos demais sais, porém estas diferenças não haviam sido comentadas em nenhum momento anterior.

A única decisão unânime - inclusive tomada com base em argumentos semelhantes – foi a de infringência das patentes da Pfizer pela Ranbaxy, já que a mistura racêmica da patente base englobava os enantiômeros. Esta alegação não foi inserida na ação brasileira.

As decisões judiciais e os principais aspectos relacionados às mesmas foram resumidos nas Tabelas 6 e 7. Ademais, informações simplificadas encontradas na literatura acerca de ações judiciais ocorridas em outros países foram reproduzidas nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 6 - Resumo das decisões judiciais em relação à infringência das patentes pela Ranbaxy e à validade da patente enantiomérica.

Aspecto avaliado	Estados Unidos	Reino Unido	Austrália	Brasil*
Infrigência das patentes Pfizer pela Ranbaxy	Aceita	Aceita	Aceita	Não se aplica**
Novidade da patente enantiomérica	Aceita	Não aceita	Não é discutido	Aceita
Atividade Inventiva da patente enantiomérica	Aceita	Não aceita	Aceita	Não aceita
Testes IC50 apresentados na patente enantiomérica	Aceitos	Não se aplica**	Não aceitos	Não aceitos

Fonte: Estados Unidos (2005; 2006), Reino Unido (2005), Australia (2006) e Brasil (2008). Elaboração própria.

* Ação ainda não transitada em julgado. Os dados expostos são referentes ao laudo da perícia indicada pelo juiz.

**Estes argumentos não foram questionados na ação

Tabela 7 - Diferentes fundamentações das decisões judiciais dos Estados Unidos, Reino Unido, Austrália e Brasil.

ASPECTO AVALIADO	ESTADOS UNIDOS	REINO UNIDO	AUSTRÁLIA	BRASIL*
	ACEITOS	NÃO SE APLICA	NÃO ACEITOS	NÃO ACEITOS
Testes IC50 apresentados	A não apresentação dos outros testes foi entendida como não intencional, pois os resultados destes não poderiam ser utilizados em matéria de comparação, já que cada teste detinha alguma particularidade que invalidava cientificamente esta metodologia.	Não foi questionado e/ou avaliado.	O enantiômero RR somente possui atividade terapêutica 2x superior ao racemato e a afirmação de inesperado aumento de atividade na ordem de dezenas é artificial com base em dados selecionados para dar suporte ao pedido da patente enantiomérica, caracterizando-os como falsos e enganosos.	A decisão foi tomada com base na ação judicial australiana, sendo utilizadas as mesmas justificativas daquela.
Construção da reivindicação 6 da patente enantiomérica	NÃO ACEITA	NÃO SE APLICA	NÃO SE APLICA	NÃO SE APLICA
	A inconsistência na construção dessa reivindicação a torna inválida.	Apesar do documento original apresentar a mesma falha, este tema não foi questionado e/ou avaliado na ação judicial.	Apesar do documento original apresentar a mesma falha, este tema não foi questionado e/ou avaliado na ação judicial.	Apesar do documento original apresentar a mesma falha, este tema não foi questionado e/ou avaliado na ação judicial.
Novidade em relação à patente base	ACEITA	NÃO SE APLICA	NÃO SE APLICA	ACEITA
	Mistura racêmica previamente revelada não antecipa seus respectivos enantiômeros. Ademais, a atorvastatina cárlica não foi expressamente revelada no documento base.	Não foi questionado e/ou avaliado.	Não foi questionado e/ou avaliado.	A análise da documentação juntada aos autos não revelou qualquer documento válido que antecipasse a matéria <i>sub judice</i> .
Novidade em relação à patente WO 89/07598	ACEITA	NÃO ACEITA	NÃO SE APLICA	ACEITA
	A reivindicação 12 da patente WO 89/07598 referia-se a um processo de produção de diversos compostos. Ou seja, uma classe genérica da qual a atorvastatina cárlica era uma espécie (não é considerado duplo patenteamento). A reivindicação 14 referia-se a um processo para produzir a lactona de atorvastatina, que é diferente de atorvastatina cárlica.	A última fórmula estrutural na pág. 12 do documento da patente enantiomérica e a fórmula XII na pág. 40 do documento WO 89/07598 são idênticas, porém é mostrado o sal de cálcio na patente enantiomérica e a forma ácida no WO 89/07598. Ademais, o enantiômero 4R-6R é precisamente especificado. Assim, a WO 89/07598 fornece direções específicas para produzir três compostos preferenciais, um dos quais é o reivindicado na patente enantiomérica.	Não foi questionado e/ou avaliado.	O documento WO 89/07598 foi publicado em 24.08.89, data posterior à prioridade da patente enantiomérica, o que impede que tal documento seja considerado estado da técnica, já que não se tornou acessível ao público antes de 21.07.89, no Brasil ou no exterior, conforme determina o §1º do art. 11 da LPI.

Tabela 7 – Continuação - Diferentes fundamentações das decisões judiciais dos Estados Unidos, Reino Unido, Austrália e Brasil.

ASPECTO AVALIADO	ESTADOS UNIDOS	REINO UNIDO	AUSTRÁLIA	BRASIL*
	ACEITA	NÃO ACEITA	ACEITA	NÃO ACEITA
Atividade Inventiva em relação à patente base	Argumentos variados são expostos com base em informações do estado da técnica (ex.: selecionar sais é difícil e imprevisível), do documento base (ex.: o sal de cálcio não é citado como preferencial) e comerciais (ex.: sucesso do Lipitor se deveu a alta eficiência do medicamento).	Argumentos variados são expostos com base em informações do estado da técnica (ex.: sais eram conhecidos por melhores propriedades farmacotécnicas e testar sais é prática rotineira) e do documento base (ex.: ensina claramente que a lactona pode ser hidrolisada para produzir o ácido e o sal, sendo o cálcio expressamente mencionado).	Apesar da Ranbaxy não ter utilizado argumentos de falta de novidade e atividade inventiva, o juiz menciona seu posicionamento em relação à atividade inventiva. Diante de diversas opções tanto para resolução de racematos quanto para a formação de sais, vários passos seletivos poderiam ser tomados e não era previsível que o composto requerido tivesse as características mais desejáveis.	Argumentos variados são expostos com base em informações do estado da técnica (ex.: estereoisômeros de uma mistura racêmica podem apresentar efeitos tanto qualitativos quanto quantitativos diferentes) e do documento base (ex.: ainda que o composto 3 fosse o óbvio de se desenvolver, a decisão mais razoável seria testar todos eles, inclusive o composto 1).
Atividade Inventiva em relação à patente WO 89/07598	ACEITA	NÃO SE APLICA	NÃO SE APLICA	ACEITA
	A reivindicação 12 da patente WO 89/07598 referia-se a um processo de produção que poderia resultar na atorvastatina cálcica, mas não há nada no documento que levasse um técnico no assunto a selecionar os compostos químicos necessários para tal.	Não foi questionado e/ou avaliado.	Não foi questionado e/ou avaliado.	O documento WO 89/07598 foi publicado em 24.08.89, data posterior à prioridade da patente enantiomérica, o que impede que tal documento seja considerado estado da técnica, já que não se tornou acessível ao público antes de 21.07.89, no Brasil ou no exterior, conforme determina o §1º do art. 11 da LPI.

Fonte: Estados Unidos (2005; 2006), Reino Unido (2005), Australia (2006) e Brasil (2008). Elaboração própria.

* Ação ainda não transitada em julgado. Os dados expostos são referentes ao laudo da perita oficial indicada pelo juiz.

Tabela 8 - Outras decisões judiciais em relação à validade da patente enantiomérica (EP 0409281).

Decisões que invalidaram a patente enantiomérica (EP 0409281)		
País	Órgão responsável	Motivação
Alemanha	Federal Patent Court of Germany (FPC)	O enantiômero do sal de cálcio carece de novidade, tendo em vista que o estado da arte já descrevia o racemato correspondente do sal de sódio (ZEMAN; ZIMMER, 2008).
Holanda	District Court of The Hague	As reivindicações 1 a 3 da patente EP 0409281 são inválidas, pois a WO 89/07598 já citava sais de cálcio e realizar a análise de todos os sais é algo considerado óbvio (BISSCHOP; VELDEN, 2006).
Decisões que mantiveram a validade da patente enantiomérica (EP 0409281)		
País	Órgão responsável	Motivação
Dinamarca	Denmark's Eastern High Court	Não há informações aprofundadas na literatura consultada (PFIZER, 2008).

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 9 - Outras decisões judiciais em relação à infringência das patentes Pfizer pela empresa Ranbaxy.

Decisões a favor da infringência das patentes Pfizer pela Ranbaxy		
País	Órgão responsável	Motivação
Dinamarca	Denmark's Eastern High Court	Não há informações aprofundadas na literatura consultada (PFIZER, 2008).
Holanda	District Court of The Hague	Ademais dos raciocínios expostos abaixo, esta decisão destaca que a Pfizer não excluiu os isômeros RR no pedido de patente assim como foi feito com os isômeros S. Desta forma, entendeu-se que a proteção englobava os enantiômeros isolados (BISSCHOP; VELDEN, 2006).
Irlanda	Ireland's High Court	Concluir que somente a mistura racêmica estaria protegida é admitir que o requerente não possuía a intenção de proteger o isômero R-trans isoladamente. Para um técnico no assunto, este não seria um raciocínio razoável (BROPHY, 2008).

Fonte: Elaboração própria.

Obs.: Não foram encontradas decisões a favor da empresa Ranbaxy (pela não-infringência).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As análises das decisões administrativas e judiciais em relação à patente enantiomérica do Lipitor demonstraram que existem diversas formas de interpretação sobre a patenteabilidade destes compostos. Tais interpretações permeiam os conceitos de patentes de seleção, mas exigem um olhar diferenciado sob o aspecto da novidade e atividade inventiva levando-se em consideração as particularidades da estereoquímica. Todas as decisões analisadas foram compatíveis com as respectivas diretrizes administrativas dos escritórios nacionais de propriedade industrial, porém foram distintas entre si de tal maneira que, às vezes, o mesmo conhecimento era aplicado de forma completamente oposta, por exemplo, a análise de novidade da patente enantiomérica frente o documento WO 89/07598 pelos Estados Unidos e Reino Unido.

Excetuando a decisão judicial da Austrália, que apresentou um discurso conflitante na deliberação de validação da atividade inventiva da patente enantiomérica, todas as exposições foram bem fundamentadas, demonstrando que há argumentos factíveis tanto a favor quanto contra a patenteabilidade de compostos enantioméricos requeridos após a revelação da respectiva mistura racêmica.

É fato que técnicos no assunto identificam facilmente compostos enantioméricos em moléculas contendo carbonos quirais. Porém, a revelação da mistura racêmica pode ser entendida como estrita (somente é revelado o que está explicitamente descrito) ou ampla (é permitida a interpretação da molécula quanto aos seus carbonos quirais). Ressalta-se que a forma de interpretar este fato torna-se mais polêmica quanto menor a classe de compostos revelada na patente base. Neste contexto, há escritórios nacionais/regionais que independente do tamanho da classe base, consideram o composto enantiomérico novo (Estados Unidos, Reino Unido e União Européia), outros que - de forma geral - considerariam o composto

enantiomérico sem novidade (Austrália e Índia) e outros que aceitariam a novidade somente em casos de novo uso ou composição farmacêutica (Brasil).

No tocante à atividade inventiva, é fato que o estado da arte geral para esta temática se detém em separar e analisar os compostos enantioméricos quanto a possíveis diferenças de propriedades farmacológicas ou farmacocinéticas. É fato também que o normalmente esperado é que um enantiômero possa apresentar 2x maior atividade terapêutica que o outro, mas essa diferença pode ser ainda maior. Porém, neste último caso, seria essa maior atividade uma descoberta ou invenção? Novamente percebem-se as diferentes formas de interpretação: para os Estados Unidos e União Européia, a atividade inventiva é possível mediante análise de caso a caso. O Reino Unido adota uma postura mais conservadora ao declarar que, em geral, a atividade inventiva é inexistente. Brasil e Austrália, mais restritivos ainda, não aceitam como possível a demonstração de atividade inventiva (considerando semelhantes efeitos terapêuticos).

Ou seja, é evidente que o estado da arte em estereoquímica insere as *chiral switches* no grupo de inovações incrementais que demandam esforço intelectual e financeiro, mas que a depender do caso, não o suficiente para adquirir exclusividade de mercado. Todavia, a relatividade na aplicação dos conceitos de novidade e atividade inventiva permite o desenvolvimento de lógicas de raciocínio a favor da patenteabilidade de invenções *chiral switches*. Como é dado a cada país o direito de estabelecer os parâmetros de análise dos requisitos de patenteabilidade, a escolha torna-se governamental e deveria ser aplicada de acordo com as metas de desenvolvimento científico e tecnológico. Neste contexto, o levantamento das diretrizes nacionais identificou os Estados Unidos, União Européia e China e com menor grau (maior permissividade), Reino Unido com grau intermediário e Índia, Austrália e Brasil com maior grau de rigidez na análise dos requisitos de patenteabilidade. A China, apesar de não ter sido estudada em profundidade, mostrou-se como um possível desvio

à lógica de que países em desenvolvimento deveriam adotar critérios mais rigorosos. No entanto, a China já se tornou o maior país em número de pedidos de patentes nacionais (PRUD'HOMME, 2015). Estudos informam que a preocupação atual do governo chinês é a qualidade e efetiva comercialização das patentes, tendo havido inclusive modificações legislativas com este objetivo (ZAHNG *et al.*, 2017) . Ou seja, a estratégia da China não deve ser censurada, pelo contrário, deve ser detalhada quanto aos objetivos atingidos em longo prazo. Depreende-se, portanto, que dificilmente haverá uma padronização mundial acerca desta matéria.

O caso Lipitor, em especial, sofreu interferência de diversos outros fatores alheios à discussão básica sobre *chiral switches*, como por exemplo, o fato do estado da arte sugerir que a atividade de inibidores da HMG - CoA redutase estaria relacionada a enantiômeros na forma ácida de configuração R*R*. Assim, como sugestão para estudos futuros, recomenda-se ampliar a análise para outros medicamentos, e também para outros escritórios, no intuito de aprofundar os entendimentos acerca de *chiral switches* e construir uma relação mais assertiva quanto ao desenvolvimento econômico dos países e suas respectivas deliberações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRANAT, I.; CANER, H. Intellectual property and chirality of drugs. *Strategic Focus (Reviews)*, v. 4, n.7; p. 313-321, jul. 1999.

AGRANAT, I.; CANER, H.; CALDWELL, J. Putting chirality to work: the strategy of chiral switches. *Nature Reviews Drug Discover*, v. 1, p. 753-768, 2002.

AGRANAT, I.; SILVY, R. W. The strategy of enantiomer patents of drugs. *Drug Discovery Today*, v. 15, n. 5/6, mar. 2010.

AUSTRALIA. Federal Court of Australia. Revocation of later patent – selection patent - whether patent obtained by false suggestion or misrepresentation - whether claimed invention is a patentable invention - whether claimed invention is a manner of manufacture within the meaning of Statute of Monopolies - whether claimed invention is useful. Action [2006] FCA 1787. Relator: Young J. Decisão: 20 dez. 2006. Disponível em: <<http://www.judgments.fedcourt.gov.au/judgments/Judgments/fca/single/2006/2006fca1787>>. Acessado em: 20 jul. 2017.

AUSTRALIA. Australian Patent Office. Patent Manual of Practice and Procedure. 2017. Disponível em: <http://manuals.ipaustralia.gov.au/patents/Patent_Examiners_Manual.htm>. Acessado em: 20 fev. 2017.

BENNETT; PHILIPPE; MANNING, A. S.; PARKER, T. J. FDA marketing exclusivity for single enantiomers of previously approved racemates. *Intellectual Property & Technology Law Journal*, jan. 2003.

BISSCHOP, K.; VELDEN, R.V. Lipitor battle in the Netherlands - District Court invalidates Warner-Lambert's EP '281 and holds EP '633 infringed. *Journal of Intellectual Property Law & Practice*, v. 1, n.13, 2006.

BLAKE, K.; RAISSY, H. Chiral switch drugs for asthma and allergies: true benefit or marketing hype. *Pediatric allergy, immunology and pulmonology*, v. 26, n. 3, 2013.

BRASIL. Lei n. 5772, de 21 de dezembro de 1971. Institui o Código da Propriedade Industrial, e dá outras providências. Revogada pela Lei n. 9279 de 1996. Diário Oficial da União de 31 dez. 1971. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5772.htm>. Acessado em: 15/07/2017.

BRASIL. Lei n. 9279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Diário Oficial da União de 15 mai. 1996. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9279.htm#art244>. Acessado em: 15/07/2017.

BRASIL. 6ª Vara Federal do Rio de Janeiro. Ação visando corrigir os prazos de validade das patentes PI 1100078-3 e PI 1100081-3 para 28 de dezembro de 2010 e 11 de novembro de 2014, respectivamente de acordo com suas originárias norte-americanas, e, como consequência, expedir novas cartas patentes com os prazos corrigidos. Processo nº 2006.51.01.008362-5. Warner-Lambert Company e Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Rio de Janeiro, 2006. Disponível em: <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=258407&SearchParam=PP%201100078-3%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=>. Acessado em: 30/07/2017.

BRASIL. 13ª Vara Federal do Rio de Janeiro. Ação ordinária visando nulidade da patente de invenção PP 1100078-3, referente ao princípio ativo atorvastatina cálcica utilizado no medicamento comercialmente designado como Lipitor. Processo nº 2008.51.01.800023-7. Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos (Pro-Genéricos), Warner-Lambert Company e Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Rio de Janeiro, jan. 2008. Ação não transitada em julgado. Consulta realizada na sede do INPI.

BRASIL. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente – Bloco II – Patenteabilidade. Resolução n. 169, de 15 de julho de 2016. Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/consultas-publicas>>. Acessado em: 08 jul. 2017.

BRASIL. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente – aspectos relacionados ao exame de pedidos de patente na área de química. Consulta pública n. 01/2017. Diário Oficial da União, de 17 de março de 2017. Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/consultas-publicas>>. Acessado em: 08 jul. 2017.

BROPHY, D. Irish 'Lipitor' litigation: High Court favours broad claim construction. *Journal of Intellectual Property Law & Practice*, v. 3, n.3, 2008.

BURDON, M.; SINGLETON, R. EU Case Reports. *Journal of Generic Medicines*, v. 6, p. 157-166, 2009. Disponível em: <jgm.sagepub.com>. Acessado em: 23 jul. 2015.

CALDWELL, J. Molecular Chirality. Japan; 1997.

CANADA. Health Canadá. Stereochemical Issues in Chiral Drug Development. 2000. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/stereo-eng.pdf>. Acessado em: 15 out. 2016.

CANER, H.; GRONER, E.; LEVY, L.; AGRANAT, I. Trends in the development of chiral drugs. *Drug Discovery Today*, v. 9, n. 3, fev. 2004.

CASCAO, L.B.C. *O prazo de validade das patentes pipeline – remanescente de proteção da patente originária e limitador*. 2009. 174 f. Dissertação (Mestrado em Direito) – Universidade Cândido Mendes, Rio de Janeiro. 2009.

CHINA. State Intellectual Property Office of the People's Republic of China. Guidelines for examination. 2006. Disponível em: <[http://www.sipo.gov.cn/zhfwp/zlsqzn/guidelines2006\(EN\).pdf](http://www.sipo.gov.cn/zhfwp/zlsqzn/guidelines2006(EN).pdf)>. Acessado em: 20 fev. 2006.

COMUNIDADE EUROPÉIA. Supplemental Protection Certificate – SPC. Regulamento (CEE) nº 1768/92 del Consejo, de 18 de junio de 1992. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=URISERV:l21156&from=EN>>. Acessado em: 24 jul. 2015.

COREIA. Korean Intellectual Property Office. Patent Examination Guidelines. 2013. Disponível em: <http://www.kipo.go.kr/upload/en/download/patent_examination_guidelines_2013_07.pdf>. Acessado em: 20 fev. 2017.

CORREA, C. M. Analisando tensões entre patentes e o interesse público: rumo a uma agenda para países em desenvolvimento. In: VILLARES, F. (Org.). *Propriedade Intelectual: tensões entre o capital e a sociedade*. São Paulo: Paz e Terra, 2007. p. 306-333.

DARROW, J. J. The patentability of Enantiomers: Implications for the Pharmaceutical Industry. *Stanford Technology Law Review*, v. 2, 2007.

DWIVEDI, G.; HALLIHOSUR, S.; RANGAN, L. Evergreening: a deceptive device in patent rights. *Tecnology in Society*, v. 32, p. 324-330, 2010.

ESCRITORIO EUROPEU DE PATENTE. Guidelines for examination. 2016. Disponível em: <<http://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/e/index.htm>>. Acessado em: 10 fev. 2017.

ESCRITORIO EUROPEU DE PATENTE. Case law of the boards of appeal - novelty of enantiomers. 2016. Disponível em: <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/caselaw/2016/e/clr_i_c_6_2_3.htm>. Acessado em: 10 fev. 2017.

ESTADOS UNIDOS. United States Court of Customs and Patent Appeals. Appellant sought review of a decision from the Patent and Trademark Office Board of Appeals, which affirmed appellee commissioner's rejection of claim one, the sole claim in appellant's patent application, as obvious under 35 U.S.C.S. § 103. The decision was affirmed because appellant's claimed compound was obvious in view of the prior art. Patent Appeal n. 76-706. Relator: Gene R. Wilder. Decisão judicial: 13 oct. 1977. US Court of Customs & Patent Appeals Cases (base Lexis Nexis). Acessado em: 07 mar. 2017.

ESTADOS UNIDOS. United States Court of Customs and Patent Appeals. Appellant patent applicants sought review of a decision of the Patent and Trademark Office Board of Appeals, sustaining the examiner's rejection under 35 U.S.C.S. § 103 of 13 patent claims on analgesic compounds. The court affirmed the decision of the board as to two claims but reversed the decision upon the remaining claims; appellants' evidence rebutting the *prima facie* case of obviousness showed that the drug produced the unexpected and novel result of being nonaddictive. Appeal n. 77-600. Relator: Everette L. May e Nathan B. Eddy. Decisão judicial: 20 abr. 1978. US Court of Customs & Patent Appeals Cases (base Lexis Nexis). Acessado em: 07 mar. 2017.

ESTADOS UNIDOS. Food and Drug Administration. Development of new stereoisomeric drugs. 1992. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122883.htm>>. Acessado em: 15 out. 2016.

ESTADOS UNIDOS. United States District Court of Delaware. Plaintiff pharmaceutical companies filed an action against defendant pharmaceutical companies for infringement of U.S. Patent No. 4,681,893 ('893 patent) and U.S. Patent No. 5,273,995 ('995 patent). Defendants filed counterclaims of invalidity and unenforceability as to both patents. The '893 and '995 patents pertained to an atorvastatin calcium pharmaceutical composition sold by plaintiffs under the registered name Lipitor(R). Civil Action n. 03-209-JJP. Relator: Joseph J. Farnan Jr. Decisão judicial: 16 dez. 2005. US District Court Cases (base Lexis Nexis). Acessado em: 07 mar. 2017.

ESTADOS UNIDOS. United States Court of Appeals for the Federal Circuit. In a patent case concerning a prescription drug, appellants, a pharmaceutical laboratory and related company, challenged a judgment of the United States District Court for the District of Delaware, in favor of appellee pharmaceutical manufacturers, which held that appellants had infringed appellees' '893 and '995 patents under 35 U.S.C.S. § 271(e)(2). Appellees had filed four complaints, later consolidated into one patent infringement action. Civil Action n. 06-1179. Relatores: Michel; Schall; DYK. Decisão judicial: 02 ago. 2006. Federal Circuit - US Court of Appeals Cases (base Lexis Nexis). Acessado em: 07 mar. 2017.

ESTADOS UNIDOS. The United States Patent and Trademark Office. Manual of Patent Examining Procedure – Anticipation – Application of 35 U.S.C. 102 [R-11.2013]. 2015a. Disponível em: <<https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s2131.html>>. Acessado em: 20 fev. 2017.

ESTADOS UNIDOS. The United States Patent and Trademark Office. Manual of Patent Examining Procedure – Supporting a rejection under 35 U.S.C. 103 [R-07.2015]. 2015b. Disponível em: <<https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s2144.html#d0e211596>>. Acessado em: 20 fev. 2017.

ESTADOS UNIDOS. The United States Patent and Trademark Office. Manual of Patent Examining Procedure – Examples of basic requirements of a *prima facie* case of obviousness [R-08.2012]. 2015c. Disponível em: <<https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s2143.html>>. Acessado em: 20 fev. 2017.

ESTADOS UNIDOS. The United States Patent and Trademark Office. Manual of Patent Examining Procedure – Evidence must show unexpected results [R-08.2012]. 2015d. Disponível em: <<https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s716.html#d0e92844>>. Acessado em: 20 fev. 2017.

FAUNCE, T.A.; LEXCHIN, J. 'Linkage' pharmaceutical evergreening in Canada and Austrália. Australian and New Zealand Health Policy - Biomed Central. 2007. Disponível em: <<http://download.springer.com/static/pdf/255/art%253A10.1186%252F1743-8462-4-8.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fanzhealthpolicy.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2F1743-8462-4-8&token=exp=1487465063~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F255%2Fart%25253A10.1186%25252F1743-84624-8.pdf~hmac=e9039c8c2f473c96d9a29228952f6245f6df9d295e05fda654980e0eceb8336b>>. Acessado em: 18 fev. 2017.

GRUBB, P.W. Patents in Chemistry and Biotechnology. *University Press*. Oxford, 1986.

HALEY, G.T.; HALEY, U.C.V. The effects of patent-law changes on innovation: the case of India's pharmaceutical industry. *Technological Forecasting & Social Change*, v. 79, p. 607-619, jul. 2011.

ICTSD; WHO; UNCTAD. Guidelines for the examination of pharmaceutical patents: developing a public health perspective – A Working Paper. 2006. Disponível em:<<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js21419en/>>. Acessado em: 20 fev. 2017.

INDIA. Office of the Controller General of Patents, Designs and Trademarks. Guidelines for examination of patent applications in the field of pharmaceuticals. 2014. Disponível em:<http://www.ipindia.nic.in/writereaddata/Portal/IPOGuidelinesManuals/1_37_1_3-guidelines-for-examination-of-patent-applications-pharmaceutical.pdf>. Acessado em: 20 fev. 2017.

LEDFORD, H. Blockbuster drug bows out. *Nature*, v. 480, p. 16-17, dez. 2011.

LESSONS from Lipitor and the broken blockbuster drug model. *The Lancet*, v. 378, p. 1976, dez. 2011.

LI, X. The impact of higher standards in patent protection for pharmaceutical industries under the trips agreement – a comparative study of China and India. *The world economy*. Journal compilation, p. 1367 – 1382, 2008.

LIPITOR... patent is reissued. *Chain Drug Review*, 2009. Disponível em:<<http://go.galegroup.com/ps/i.do?id=GALE%7CA193083810&v=2.1&u=capes&it=r&p=AONE&sw=w&asid=3babd52dbb1bdd9cae74e3859ee24eb0>>. Acessado em: 29 jul. 2015.

MILLER, C. P.; ULLRICH, J. W. A Consideration of the patentability of enantiomers in the pharmaceutical industry in the United States. *Chirality*, 20, p. 762-770, 2008.

MOIR, H. V. J.; PALOMBI, L. Patents and trademarks: empirical evidence on 'evergreening' from Australia. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2365786>>. Acessado em: 15 fev. 2017.

ORLANDO, R.M.; CARDOSO FILHO, N.; GIL, E.S.; STRINGHETTA, J.P.S. Importância farmacêutica de fármacos quirais. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. IV(1), p. 08-14, 2007.

OWENS, J. Lipitor scope upheld but second patent invalid. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 4 (11), p. 876, 2005. Disponível em:<<http://go.galegroup.com/ps/i.do?id=GALE%7CA185675121&v=2.1&u=capes&it=r&p=AONE&sw=w&asid=02d7447469c592b0c8647b135c4833ef>>. Acessado em: 29 jul. 2015.

PATEL, J. M. Biocatalytic synthesis of atorvastatin intermediates. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, v. 61, p. 123-128, 2009.

PETERSEN, M. Pfizer gets its deal to buy Warner-Lambert for \$90.2 billion. *The New York Times*, Nova Iorque, 8 feb 2000. Disponível em: <<http://www.nytimes.com/2000/02/08/business/pfizer-gets-its-deal-to-buy-warner-lambert-for-90.2-billion.html>>. Acessado em: 29 jul 2017.

PFIZER wins Lipitor patent victory in Danish Court. *Drug Industry Daily*, v. 7, n. 1, 2008.

PISANO, G. P.; TEECE, D. J. How to capture value from innovation: Shaping intellectual property and industry architecture. *California Review Management*, v. 50, n.1, 2007.

PRUD'HOMME, D. China's shifting patent landscape and State-led patenting strategy. *Journal of Intellectual Property Law & Practice*, v. 10, n. 8, p. 619-625, 2015.

REINO UNIDO. Chancery Division (Patents Court). Patent - Infringement - Infringement by making - Defendant having two European patents concerned with atorvastatin - First claimant seeking declaration of infringement in respect of one patent - Both claimants seeking revocation of other patent for anticipation and obviousness - Whether grounds existing for making of orders sought. Civil Action [2005] EWHC 2142 (Pat). Relator: Pumfrey J. Decisão judicial: 12 out. 2005. Bases diversas presentes na Lexis Nexis. Acessado em: 07 mar. 2017.

REINO UNIDO. Court of Appeal (Civil Division). Patent - Infringement - Infringement by making - Defendant having two European patents concerned with atorvastatin - First claimant seeking declaration of non-infringement in respect of one patent - Both claimants seeking revocation of other patent for anticipation - Whether grounds existing for making of orders sought. Civil Action [2006] EWCA Civ 876. Relator: Chadwick, Jacob, Neuberger LJJ. Decisão judicial: 28 jun. 2006. Bases diversas presentes na Lexis Nexis. Acessado em: 07 mar. 2017.

REINO UNIDO. Intellectual Property Office. Manual of patent practice. 2016. Disponível em:<<https://www.gov.uk/government/publications/examining-patent-applications-relating-to-chemical-inventions/examining-patent-applications-relating-to-chemical-inventions#inventive-step>>. Acessado em: 20 fev. 2017.

ROIN, B. N. Unpatentable drugs and the standards of patentability. *Texas law review*, v. 87, n. 3, p. 503-570, feb. 2009.

ROMERO, J. R. Fundamentos de estereoquímica dos compostos orgânicos. Ribeirão Preto: Editora Holos, 1998.

SAMPIERI, R. H.; COLLADO, C. F.; LUCIO, M. P. B. Metodologia de pesquisa. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2013. 624p. (Série Métodos de Pesquisa).

SHADLEN, K. C. The political contradictions of incremental innovation: lessons from pharmaceutical patent examination in Brazil. *Politics & Society*, v. 39, n. 2, p. 143-174, 2011.

STINSON; S.C. Counting on Chiral Drugs. *Chemical & Engineering News*, v. 76, n. 38, p. 83-84, sep. 1998. UNIÃO EUROPÉIA. Investigation of Chiral Active Substances. 1993. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50000286.Pdf>. Acessado em: 15 out. 2016.

VIELLEFOSSE, J. C. Comprehensive Medicinal Chemistry. Pergamon Press, 1990. v. 1.

WARNER LAMBERT. Roth Bruce. Trans-6-[2-(3- or 4-Carboxamido-substituted pyrrol-1-yl)-alkyl]-4-hydroxypyran-2-one inhibitors of cholesterol synthesis. Int Cl^{A61}K31/40. EP 0247633. 29 mai. 1987, 02 dez. 1987. European Patent Office Bulletin 87/49.

WARNER LAMBERT. Butler Donald Eugene; Deering Carl Francis; Millar Alan; Nanninga Thomas Norman; Roth Bruce. Improved process for (trans)-6-(2-(substituted-pyrrol-1-yl)alkyl)pyran-2-one inhibitors of cholesterol synthesis. Int Cl^{A61}K31/40. WO 89/07598. 22 fev. 1989, 24 ago. 1989.

WARNER LAMBERT. Roth Bruce. (R-(R^{*}R^{*)}))-2-(4-fluorophenyl)-beta,delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl-3-phenyl-4-(phenylamino)-carbonyl)-1h-pyrrole-1-heptanoic acid, its lactone form and salts thereof. Int ClA61K31/40. EP 0409281. 20 jul. 1990, 23 jan. 1991. European Patent Office Bulletin 91/04.

ZAHNG, T.; PRUD'HOMME, D.; LUTZE, O. China's new patent commercialization strategy. *Journal of Intellectual Property Law & Practice*, v. 12, n. 6, p. 474-488, 2017.

ZEMAN, S.M.; ZIMMER, F.J. Chemical selection inventions in the EPO and Germany: continued divergence in legal interpretation. *Biotechnology Law Report*, v. 27, n. 4, p. 293-303, ago. 2008.