

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CAROLINA SOARES BEMVINDO HASHIMOTO

**PATENTES DE COMBINAÇÕES FARMACÊUTICAS: EXAME DA ATIVIDADE
INVENTIVA NOS ESCRITÓRIOS DE PATENTES DO BRASIL, EUROPA E
ESTADOS UNIDOS**

Rio de Janeiro

2019

Carolina Soares Bemvindo Hashimoto

Patentes de combinações farmacêuticas: exame da atividade inventiva nos escritórios de patentes do Brasil, Europa e Estados Unidos

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Inovação, do Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

Orientadora: Profa. Dra. Iolanda M. Fierro

Coorientadora: Dra. Tatiana Carestiatto

Rio de Janeiro

2019

H348p Hashimoto, Carolina Soares Bemvindo

Patentes de combinações farmacêuticas: exame da atividade inventiva nos escritórios de patentes do Brasil, Europa e Estados Unidos. / Carolina Soares Bemvindo Hashimoto. Rio de Janeiro, 2019. Tese (Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Academia de Propriedade Intelectual Inovação e Desenvolvimento, Divisão de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, Rio de Janeiro, 2019.

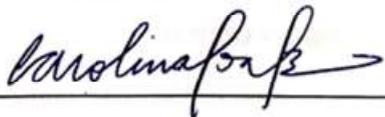
236 f.; fig.; tabs.; quadros.

Orientadora: Iolanda M. Fierro
Coorientadora: Tatiana Carestiato

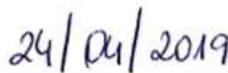
1. Patente – Composição farmacêutica. 2. Patente – Exame técnico. 3. Patente – Atividade inventiva. I. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Brasil). II. Fierro, Iolanda M. III. Carestiato, Tatiana.

CDU: 347.771:615

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.



Assinatura



Data

Carolina Soares Bemvindo Hashimoto

Patentes de combinações farmacêuticas: exame da atividade inventiva nos escritórios de patentes do Brasil, Europa e Estados Unidos

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Inovação, do Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

Aprovada em: 24 de abril de 2019

Orientadora: Profa. Dra. Iolanda M. Fierro
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Coorientadora: Dra. Tatiana Carestiato
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Adelaide Antunes
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Prof. Dr. Celso Lage
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral
Faculdade de Farmácia – UFRJ

Dr. Heleno José Costa Bezerra Netto
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Dra. Jaqueline Mendes Soares
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

A ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Rio de Janeiro

2019

Ao meu filho Guilherme, que chegou no meio desse doutorado e me trouxe mais amor e alegrias do que eu jamais poderia esperar.

Ao meu marido Bruno, por toda a paciência, companheirismo e amizade em todos os momentos da nossa união.

Aos meu pais e meu irmão, que são a base de tudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Dra. Iolanda Fierro por toda a dedicação e contribuição para a minha formação acadêmica.

À Dra. Tatiana Carestiato, pelo empenho na co-orientação do trabalho e pelas conversas que foram o embrião dessa jornada, ainda no Japão.

Ao Dr. Araken Lima, pela orientação no início do doutorado.

Aos professores da Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento do INPI por me possibilitarem aprender coisas tão novas e desafiadoras para a minha formação. Agradeço também a Patrícia Trotte do Serviço Acadêmico, por toda ajuda.

À Dra. Liane Lage e Dra. Adelaide Antunes, pela participação na banca de qualificação e por todas as contribuições.

Ao INPI e às pessoas que fazem parte dele, por todas as trocas de experiências, almoços e conversas. Em especial à minha chefe Núbia, com quem eu aprendo tanto sobre PI. Às amigas que o INPI me deu, Ana Paula e Renata, por viagens, encontros, mensagens e muito, muito papo.

À minha avó querida, que mora no meu coração.

À minha sogra Se pelo carinho inesgotável e ao meu sogro Eduardo, que não viu a conclusão deste trabalho, mas, com certeza, está orgulhoso de mim agora.

Aos meus amigos das noites de vinho e *board games*, pela certeza de que essa amizade é para a vida toda (e com encontro todas as semanas!). E aos filhos desses amigos que, desde que chegaram, alegraram os nossos encontros e nos transformaram (ainda mais) em uma família. Aos meus tios e primos, amigos do vôlei e da UFRJ, meus cunhados e todos aqueles que torceram (e torcem) por mim. As boas energias de todos vocês também estão presentes nessas páginas.

RESUMO

BEMVINDO, Carolina Soares. **Patentes de combinações farmacêuticas: exame da atividade inventiva nos escritórios de patentes do Brasil, Europa e Estados Unidos**. 2019. 236 f. Tese (Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2019.

A patente é um direito reconhecido pelo Estado, que garante ao titular a exclusividade da exploração comercial de sua invenção. De acordo com a Lei de Patentes brasileira e tratados internacionais, para ser patenteada, a invenção deve possuir novidade, atividade inventiva e aplicação industrial. A matéria é considerada inventiva quando, com base no estado da técnica, não decorre de maneira óbvia para o técnico no assunto. A determinação da atividade inventiva do objeto de pedido de patente, portanto, apresenta subjetividade relacionada com a determinação das capacidades técnicas do técnico no assunto e a determinação do que é considerado óbvio. Por levarem em conta as particularidades da matéria, estudos sobre a atividade inventiva com foco em áreas técnicas específicas são de grande valia. No caso específico das combinações farmacêuticas, a determinação da atividade inventiva ainda envolve a necessidade de comprovação de sinergismo, a fim de demonstrar que a combinação não é uma mera justaposição de elementos conhecidos. Neste trabalho, os exames da atividade inventiva de pedidos de patentes de combinações farmacêuticas, depositados entre 1998 e 2002, realizados pelos escritórios de patentes do Brasil, Europa e Estados Unidos foram comparados, com o objetivo de evidenciar as diferenças na condução do exame e na aferição da atividade inventiva. No Brasil, foram consideradas inventivas somente as combinações que demonstraram um efeito sinérgico não esperado frente ao estado da técnica, diferente do observado nos exames da Europa e dos Estados Unidos. O escopo de proteção concedido no Brasil foi, em geral, menor, e determinado pelos resultados experimentais de sinergia. Concluiu-se que no Brasil há maior rigor no exame da atividade inventiva do que nos demais escritórios e prioridade para os dados de sinergismo para a tomada de decisão acerca da mesma.

Palavras-chave: Patente. Atividade inventiva. Combinações farmacêuticas. Exame técnico de patentes

ABSTRACT

BEMVINDO, Carolina Soares. **Pharmaceutical combinations patents: examination of the inventive step in the patent offices of Brazil, Europe and the United States**. 2019. 236 f. Tese (Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2019.

Patents are a right recognized by the State, which guarantees exclusivity of the commercial exploitation of an invention. According to the Brazilian patent law and international treaties, the invention, to be patented, must have novelty, inventive step and industrial application. The matter is considered inventive when, based on the state of the art, it is not obvious to the person skilled in the art. The determination of the inventive step, therefore, presents subjectivity related to the determination of the technical capabilities of the person skilled in the art and the determination of what is considered obvious. Studies on inventive step focusing on specific technical areas are of great value because can take into account the particularities of the subject. In the specific case of pharmaceutical combinations, the determination of the inventive step involves also the need for proof of the synergism, in order to demonstrate that the combination is not a mere juxtaposition of known elements. In this work, the examination of the inventive step of patent applications of pharmaceutical combinations deposited between 1998 and 2002 by the patent offices of Brazil, Europe and the United States were compared, in order to show differences in the conduction of the technical exam and in the determination of the inventive step between the offices. In Brazil, only those combinations that demonstrated an unexpected synergistic effect facing the state of the art were considered inventive, different from what was observed in the exams of Europe and the United States. The scope of protection granted in Brazil was, generally, smaller, and determined by the experimental results of synergy. The conclusion was that in Brazil there is a greater rigidity in the examination of the inventive activity than in the other offices, and that the data of synergism is crucial for the decision about the inventive step.

Keywords: Patent. Inventive step. Pharmaceutical combinations patents. Technical exam of patents

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Principais eventos relacionados à aplicação do requisito de atividade inventiva nos Estados Unidos.....	39
Figura 2 – Esquema ilustrativo do conceito de atividade inventiva.....	41
Figura 3 – Linha do tempo da situação descrita no Artigo 11, parágrafo 2º da LPI.....	45
Figura 4 – Reformulação do problema de acordo com o teste “problema-solução” do EPO.....	49
Figura 5 – O espaço inventivo e o escopo de proteção.....	58
Figura 6 – O espaço inventivo e a atividade inventiva.....	59
Figura 7 – Página preenchida para a busca de pedidos depositados em 1998.....	91
Figura 8 – Categorias dos pedidos de patente de acordo com o estado da técnica utilizado pelo examinador.....	96
Figura 9 – Número de pedidos selecionados após as diversas etapas.....	104
Figura 10 – Tempo transcorrido entre a publicação do primeiro parecer técnico e o último parecer de decisão.....	118
Figura 11 – Fluxograma para a determinação do sinergismo nos pedidos analisados depositados no Brasil.....	134
Figura 12 – Fluxograma para análise da atividade inventiva aplicado na Europa.....	134
Figura 13 – Escopo de proteção concedido para os pedidos do formulário 8..	139

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Diferenças entre patente de modelo de utilidade e patente de invenção.....	28
Quadro 2 – Exemplo da estrutura hierárquica da CIP.....	34
Quadro 3 – Resumo da abordagem “problema-solução” adotada pelo EPO para a determinação da atividade inventiva.....	48
Quadro 4 – Consequências das capacidades do técnico no assunto na análise dos pedidos de biotecnologia e programas de computador nos Estados Unidos nos anos 2000.....	56
Quadro 5 – Diferenças entre abrangência e altura das patentes.....	59
Quadro 6 – Classificações para composições farmacêuticas.....	90
Quadro 7 – Categorização dos pedidos analisados.....	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Número de pedidos de patentes de combinação farmacêutica depositados no Brasil no período de 1998 a 2002.....	100
Tabela 2 – Países com maior número de depositantes de pedidos de patente de combinação farmacêutica depositados no Brasil entre 1998 e 2002.....	100
Tabela 3 – Situação dos pedidos de patente de combinação farmacêutica depositados no Brasil no período de 1998 a 2002 na data da análise.....	101
Tabela 4 – Ano de depósito, no Brasil, dos pedidos selecionados para a segunda fase.....	107
Tabela 5 – Situação dos documentos dos pedidos depositados na Europa e nos Estados Unidos.....	110
Tabela 6 – Termos utilizados na definição de reivindicações que tratam de combinações farmacêuticas no último quadro reivindicatório examinado no Brasil.....	113
Tabela 7 – Definição dos componentes das combinações pleiteadas no Brasil.....	114
Tabela 8 – Escopo de proteção do último quadro reivindicatório na Europa e nos Estados Unidos comparado ao Brasil.....	116
Tabela 9 – Número de pedidos por ano de publicação do parecer técnico de decisão.....	117
Tabela 10 – Aferição da atividade inventiva nos exames técnicos no Brasil, Europa e Estados Unidos.....	118
Tabela 11 – Resumo dos resultados do exame da atividade inventiva dos pedidos, considerando o escopo de proteção do último quadro reivindicatório examinado.....	120
Tabela 12 – Estado da técnica utilizado nos exames técnicos e categoria dos pedidos.....	121
Tabela 13 – Apresentação de testes de sinergismo por parte do requerente...	126
Tabela 14 – Motivos para o não reconhecimento do sinergismo.....	129

Tabela 15 – Reprodução dos dados apresentados durante o exame técnico dos pedidos do formulário 14 no Brasil e na Europa.....	132
Tabela 16 – Reprodução dos dados apresentados no relatório descritivo do pedido depositado no Brasil pertencente ao formulário 8.....	138
Tabela 17 – Categorização dos pedidos quanto ao sinergismo.....	142

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGU	Advocacia Geral da União
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CIP	Classificação Internacional de Patentes
CPI	Código da Propriedade Industrial
CUP	Convenção da União de Paris
EPO	<i>European Patent Office</i>
EPR	<i>European Patent Register</i>
EUA	Estados Unidos da América
EPC	<i>European Patent Convention</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GATT	<i>General Agreement on Trade and Tariffs</i>
GTI	Grupo de Trabalho Interministerial
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
JPO	<i>Japan Patent Office</i>
KIPO	<i>Korean Intellectual Property Office</i>
KIPRIS	<i>Korean Intellectual Property Rights Information Center</i>
LPI	Lei da Propriedade Industrial
OMC	Organização Mundial do Comércio
OMPI	Organização Mundial da Propriedade Intelectual
P&D	Pesquisa e desenvolvimento
PAIR	<i>Patent Application Information Retrieval</i>
PI	Propriedade Industrial
RD	Relatório descritivo
RPI	Revista da Propriedade Industrial
SUS	Sistema Único de Saúde
TRIPS	<i>Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights</i>
USPTO	<i>United States Patent and Trademark Office</i>

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
OBJETIVOS	19
Objetivo geral	19
Objetivos específicos	19
JUSTIFICATIVA	20
REFERENCIAL TEÓRICO	21
1 PATENTES	21
1.1 O SISTEMA DE PATENTES	21
1.1.1 Tratados internacionais e legislação nacional	26
1.2 O EXAME DOS PEDIDOS DE PATENTES	29
1.2.1 O pedido de patentes	30
1.2.2 Procedimentos do exame de patentes no INPI	35
2 ATIVIDADE INVENTIVA	38
2.1 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE INVENTIVA.....	38
2.1.1 O técnico no assunto	42
2.1.2 O estado da técnica	43
2.1.3 O que é considerado óbvio	46
2.2 ATIVIDADE INVENTIVA E SUFICIÊNCIA DESCRITIVA	54
2.3 A IMPORTÂNCIA DO REQUISITO DA ATIVIDADE INVENTIVA	56
2.4 A ATIVIDADE INVENTIVA E A QUALIDADE DAS PATENTES.....	62
2.5 ATIVIDADE INVENTIVA EM PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO	65
3 PATENTES DE COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA	68
3.1 PATENTES FARMACÊUTICAS.....	68
3.2 COMBINAÇÕES FARMACÊUTICAS	75
3.3 ATIVIDADE INVENTIVA DE PATENTES DE COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA	79

3.3.1 Histórico da determinação da atividade inventiva em combinações	83
3.3.2 Patentes de combinação como forma de <i>evergreening</i>	85
METODOLOGIA	88
1 PRIMEIRA FASE: BUSCA, SELEÇÃO E OBTENÇÃO DE PEDIDOS	88
1.1 PEDIDOS DEPOSITADOS NO BRASIL	88
1.1.1 Levantamento dos documentos	88
1.1.2 Seleção e análise prévia dos documentos encontrados	92
1.1.3 Obtenção dos pedidos selecionados	92
1.2 PEDIDOS DEPOSITADOS NA EUROPA E ESTADOS UNIDOS	93
2 SEGUNDA FASE: ANÁLISE DO EXAME DE ATIVIDADE INVENTIVA DOS PEDIDOS	94
2.1 PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO ANALÍTICO	94
2.2 CATEGORIZAÇÃO DOS PEDIDOS	95
RESULTADOS E DISCUSSÃO	98
1 PRIMEIRA FASE	98
1.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA	98
1.2 SELEÇÃO, ANÁLISE PRÉVIA E OBTENÇÃO DOS DOCUMENTOS ENCONTRADOS	99
1.3 PEDIDOS DESCONSIDERADOS APÓS ANÁLISE DETALHADA DA MATÉRIA PLEITEADA.....	104
1.4 RESUMO DA SELEÇÃO DOS PEDIDOS	106
1.5 PEDIDOS DEPOSITADOS NOS ESTADOS UNIDOS E NA EUROPA	107
2 SEGUNDA FASE: ANÁLISE DOS DADOS DO FORMULÁRIO ANALÍTICO ...	112
2.1 INFORMAÇÕES DO ÚLTIMO QUADRO REIVINDICATÓRIO EXAMINADO ...	112
2.1.1 Descrição da reivindicação	112
2.1.2 Escopo de proteção da matéria pleiteada.....	115
2.2 EXAME TÉCNICO.....	117
2.2.1 Atividade inventiva.....	118

2.2.2 Estado da técnica	120
2.3 SINERGISMO	126
2.3.1 Apresentação de testes	126
2.3.2 Pedidos sem comprovação do sinergismo.....	129
2.3.3 Sinergismo óbvio	132
2.3.4 Sinergismo não óbvio	135
2.3.4.1 Sinergismo e a determinação do escopo de proteção	137
2.3.4 Categorização dos pedidos considerando o sinergismo	140
2.4 DIRETRIZES DE EXAME DO INPI	146
CONCLUSÃO	150
REFERÊNCIAS.....	152
APÊNDICE.....	171

INTRODUÇÃO

A patente é um dos meios de proteção do conhecimento mais utilizados pelas empresas em todo mundo. O direito é conhecido como uma barganha entre o inventor e o Estado: em troca da divulgação do teor tecnológico para a sociedade, o inventor recebe exclusividade na exploração do objeto da patente por um período delimitado de tempo. A justificativa clássica para o sistema de patentes é que, sem a proteção patentária, as empresas não possuem incentivo para inovar. No entanto, o papel das patentes no desenvolvimento dos países é controverso. Os críticos do sistema argumentam que não é possível determinar, na prática, uma relação linear entre patentes e desenvolvimento, em especial para países em desenvolvimento. Além disso, as patentes geram custos à sociedade, especialmente relacionados com os altos preços dos produtos patenteados e o bloqueio à inovação incremental em países com baixo poder tecnológico.

O delineamento dos parâmetros relacionados com a proteção patentária, entre eles o tempo de vigência e o escopo de proteção, é crucial para se obter o equilíbrio entre as vantagens e desvantagens do sistema de patentes. Esse ajuste é diferente dependendo do tipo de indústria e do nível de desenvolvimento dos países. De maneira similar, o nível de exigência para a determinação da atividade inventiva também é um fator que influencia o balanço do sistema de patentes.

A atividade inventiva é um dos requisitos para a concessão de patentes, juntamente com a novidade e a aplicação industrial. Uma matéria é dotada de atividade inventiva quando é considerada não óbvia para um técnico no assunto, levando em consideração o estado da técnica. Assim, o requisito define a quantidade de inovação ou avanço tecnológico que deve existir entre o estado da técnica e o objeto pleiteado, para que se justifique a concessão do privilégio.

A determinação da atividade inventiva envolve fatores diversos, os quais podem ser considerados subjetivos, apesar dos esforços dos escritórios de patentes para sistematizar o exame. É preciso determinar, em cada caso, quem é e quais são as capacidades do técnico no assunto, qual o estado da técnica mais relevante e o que é óbvio. O nível de exigência ao examinar cada um desses parâmetros tem resultado direto na quantidade e na qualidade das patentes concedidas. Quando a atividade inventiva é analisada de maneira rígida pelos escritórios, são concedidas

patentes com alto conteúdo tecnológico, que representam grandes avanços no estado da técnica. Por outro lado, baixos níveis de exigência resultam em um grande número de patentes com baixo teor tecnológico, o que pode levar ao bloqueio do mercado por grandes empresas, prejudicando a concorrência e acarretando prejuízos para a sociedade. Assim, é clara a importância do requisito de atividade inventiva no sistema de patentes, não só como um requerimento de patenteabilidade, mas também como parâmetro capaz de influenciar o mercado e o desenvolvimento nacional.

A indústria farmacêutica utiliza intensamente o sistema de patentes como meio de apropriação do conhecimento gerado através de altos gastos em pesquisa e desenvolvimento, típicos deste tipo de indústria. As invenções farmacêuticas podem estar na forma de produtos ou de processos. No caso de produtos, abrangem, entre outras, as composições farmacêuticas. As combinações farmacêuticas, que são o alvo deste estudo, se referem às composições farmacêuticas que possuem dois ou mais ingredientes ativos (fármacos).

A combinação de dois fármacos conhecidos resultando em um medicamento único é uma área promissora no desenvolvimento da indústria farmacêutica e possui diversas vantagens em relação à monoterapia. No entanto, o patenteamento desse tipo de matéria é controverso, tendo em vista que a combinação de dois (ou mais) fármacos muitas vezes é vista como uma simples adição de efeitos conhecidos, o que é considerado óbvio e, portanto, desprovido de atividade inventiva. Dessa forma, para que uma combinação de fármacos já conhecidos no estado da técnica seja dotada de atividade inventiva, a comprovação de um efeito sinérgico é exigida pela maioria dos escritórios de patentes. Um efeito sinérgico é observado quando o resultado obtido pela combinação supera o resultado da soma dos efeitos individuais dos seus constituintes. Entretanto, além da simples constatação do sinergismo, durante o exame da atividade inventiva em pedidos de combinações farmacêuticas, é preciso verificar se o sinergismo apresentado já estava sugerido no estado da técnica.

Neste trabalho, foram comparadas as particularidades na análise da atividade inventiva em pedidos de patentes de combinações farmacêuticas depositados nos escritórios de patentes do Brasil (Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI), Estados Unidos (United States Patent and Trademark Office - USPTO) e Europa (European Patent Office - EPO). Para isso, foram selecionados pedidos depositados

e decididos no Brasil (deferimento ou indeferimento) e com pedidos equivalentes (mesma família) depositados e decididos na Europa e nos Estados Unidos. Os exames técnicos destes pedidos foram analisados, a fim de reunir informações sobre o estado da técnica utilizado, as situações consideradas óbvias pelos examinadores, como os dados de sinergismo foram considerados no exame, entre outros.

Através da análise dos parâmetros utilizados pelos escritórios de patentes na aferição da atividade inventiva objetivou-se aprofundar a discussão acerca da mesma e apontar os critérios para o exame da matéria nos escritórios.

O estudo está dividido em seis capítulos. Nos três primeiros capítulos está o referencial teórico e analítico sobre os temas relevantes abordados no estudo.

No primeiro capítulo estão descritos o sistema de patentes, os tratados internacionais e uma breve apresentação da Lei de Patentes em vigor no Brasil (LPI) e dos requerimentos de patenteabilidade. As características do exame de patentes no INPI, órgão governamental responsável pela concessão de patentes no país, juntamente à importância do documento de patentes como fonte de conhecimento tecnológico também são apresentadas.

No segundo capítulo a questão da atividade inventiva é aprofundada. Aqui, as características do técnico no assunto e do estado da técnica relevante são compiladas. Também se apresenta o referencial sobre a análise da obviedade da matéria, explicitando os parâmetros mais utilizados na determinação da atividade inventiva pelos escritórios. Posteriormente, procura-se reunir os estudos relativos à importância da atividade inventiva no sistema de patentes e sua influência na competição e no equilíbrio entre o incentivo à inovação e os custos sociais da patente. As necessidades específicas dos países em desenvolvimento em relação aos impactos do sistema de patentes também são apresentadas sob o prisma da atividade inventiva.

No terceiro capítulo são tratadas as patentes de combinação farmacêutica e as particularidades na determinação da atividade inventiva das mesmas. Inicialmente as patentes farmacêuticas são apresentadas, incluindo a importância da proteção patentária para essa indústria. Neste capítulo também há uma revisão da literatura sobre os impactos relacionados com as dificuldades de acesso aos medicamentos e a preocupação com a saúde pública, assim como os meios previstos na legislação na tentativa de minimizar esse problema. Posteriormente, os

parâmetros na determinação da atividade inventiva de combinações são considerados, com destaque para a necessidade da comprovação de sinergismo para o reconhecimento da inventividade da matéria. Os indícios descritos na literatura da prática de *evergreening* por meio do patenteamento de combinações farmacêuticas também são delineados.

A metodologia utilizada no estudo está descrita no quarto capítulo, incluindo a busca dos documentos, a análise realizada e uma proposta de categorização dos pedidos com base no estado da técnica utilizado e na análise do sinergismo conduzida em cada escritório de patentes.

No quinto capítulo são apresentados os resultados obtidos. As informações obtidas foram reunidas e analisadas, destacando as diferenças entre os exames realizados no Brasil, na Europa e nos Estados Unidos. Os principais parâmetros discutidos foram o estado da técnica utilizado em cada escritório; a apresentação de dados de sinergismo e quais testes foram considerados adequados; e em quais situações o sinergismo foi considerado óbvio para os examinadores. Foram apresentados alguns casos como forma de exemplificar cada um dos itens.

Ao final se apresentam recomendações para trabalhos futuros, com o objetivo de aprofundar ainda mais a discussão acerca da atividade inventiva de combinações farmacêuticas.

OBJETIVOS

Objetivo geral

O objetivo geral do presente estudo é contribuir para o melhor entendimento dos parâmetros de exame do requisito da atividade inventiva utilizados pelos escritórios de patentes do Brasil, dos Estados Unidos e da Europa na concessão de patentes de combinações farmacêuticas.

Objetivos específicos

a) Desenvolver uma estratégia de busca a fim de recuperar pedidos de patentes de combinação farmacêutica examinados e decididos (deferimento ou indeferimento) no Brasil com documento equivalente depositado na Europa e nos Estados Unidos e seus respectivos pareceres técnicos;

b) Obter documentos relacionados com o exame técnico, incluindo os pareceres técnicos e as petições apresentadas pelos requerentes, através da base de dados disponível no site do INPI;

c) Identificar as principais características técnicas das combinações farmacêuticas pleiteadas em pedidos depositados no Brasil, Europa e Estados Unidos entre 1998 e 2002;

d) Identificar as diferenças no estado da técnica utilizado nos exames conduzidos nos três escritórios;

e) Verificar a apresentação de dados de sinergismo nos pedidos analisados, assim como a avaliação desses dados por parte dos examinadores dos escritórios;

f) Identificar as características consideradas inventivas nos exames técnicos dos três escritórios.

JUSTIFICATIVA

O sistema de patentes possui grande importância para indústria farmacêutica, devido aos elevados custos com pesquisa e desenvolvimento e a facilidade na cópia dos produtos por terceiros. De acordo com tratados internacionais e a legislação nacional, para ser patenteado o objeto deve possuir novidade, atividade inventiva e aplicação industrial. A análise da atividade inventiva é considerada um dos gargalos do exame das patentes e, devido à sua subjetividade e importância no sistema de inovação, requer uma discussão técnica aprofundada. Portanto, estudos acerca da atividade inventiva com foco em áreas tecnológicas específicas possuem grande relevância, pois são capazes considerar as particularidades técnicas da matéria. No caso específico das patentes de combinação, a determinação da atividade inventiva leva em consideração não só os parâmetros clássicos (estado da técnica, técnico no assunto e obviedade), mas também a comprovação do sinergismo.

Não há estudos sobre a atividade inventiva de combinações farmacêuticas que façam uma comparação dos parâmetros utilizados no exame de pedidos de patentes em diferentes países. Essa comparação é importante para identificar as diferenças na concepção do que é inventivo entre os escritórios de patentes, assim como verificar a constância nas decisões dentro de um mesmo escritório.

As conclusões do estudo comparativo podem beneficiar os escritórios no sentido de auxiliar a uniformização dos parâmetros para a determinação da atividade inventiva das combinações farmacêuticas. Os resultados também podem ser de grande valia aos futuros depositantes de patentes, que possuirão maiores informações de como a matéria é tratada em cada escritório.

REFERENCIAL TEÓRICO

1 PATENTES

1.1 O SISTEMA DE PATENTES

A propriedade intelectual protege os direitos resultantes das atividades derivadas do intelecto humano, tanto nas criações artísticas quanto no campo científico, ou seja, é o poder restrito exercido por uma pessoa sobre um bem imaterial que possui valor prático ou econômico. Dessa forma, a propriedade intelectual inclui os direitos relativos a:

Trabalhos literários, artísticos e científicos; performances de artista intérpretes, fonogramas e transmissões de rádio; invenções em todos os campos da atividade humana; as descobertas científicas; os desenhos e modelos industriais; as marcas industriais, comerciais e de serviço, bem como as firmas comerciais e denominações comerciais, a proteção contra a concorrência desleal e todos os outros direitos inerentes à atividade intelectual nos domínios industrial, científico, literário e artístico (Convenção que estabeleceu a Organização Mundial de Propriedade Intelectual, artigo 2º (viii)).

A propriedade intelectual é um campo amplo, dividido entre direitos autorais e direitos de propriedade industrial (PI). Enquanto o primeiro refere-se à proteção das obras artísticas; o último compreende as patentes de invenção e de modelo de utilidade, as marcas, o desenho industrial, as indicações geográficas, entre outros (WIPO, 2016).

A propriedade industrial, por consequência, é um meio de garantir o controle da concorrência e proteger o investimento de empresas em elementos imateriais: seu nome, a marca de seus produtos, sua tecnologia, entre outros (BARBOSA, 2003).

A patente destaca-se como uma das formas de apropriação do conhecimento mais antigas e amplamente adotadas pelas empresas. A patente garante ao inventor direitos exclusivos para explorar os frutos de sua atividade inovadora por um período

determinado. Este, em troca, fornece à sociedade os detalhes de sua invenção (STIGLITZ, 2007). O direito decorre da concessão da patente pelo Estado, conferindo ao seu detentor o benefício temporário de excluir terceiros da exploração econômica do objeto. Segundo a definição de Barbosa (2003, p. 295):

Uma patente, na sua formulação clássica, é um direito, conferido pelo Estado, que dá ao seu titular a exclusividade da exploração de uma tecnologia. Como contrapartida pelo acesso do público ao conhecimento dos pontos essenciais do invento, a lei dá ao titular da patente um direito limitado no tempo, no pressuposto de que é socialmente mais produtiva em tais condições a troca da exclusividade de fato (a do segredo da tecnologia) pela exclusividade temporária de direito.

A importância das invenções e a busca por maneiras de proteger os frutos do intelecto se confundem com a história da humanidade. Desde as primeiras invenções na pré-história e o início das pesquisas com caráter científico na era romana, passando pela Lei de Veneza de 1474 (considerada a primeira lei de patentes do mundo) e a publicação do Alvará de 1809 por Dom João VI¹; até os atuais acordos internacionais, observa-se a evolução e a crescente relevância dos direitos de PI na sociedade (CANALLI e SILVA, 2011).

Na sociedade moderna, quatro teorias principais exploram as bases da propriedade industrial (MACHLUP e PENROSE, 1950; FISHER, 2001):

a) a teoria utilitarista prega a maximização da justiça social, por meio da balança entre os direitos de exclusividade que estimulam a inovação e a limitação (gerada por tais direitos) ao acesso do público às invenções;

b) a teoria do trabalho defende que o indivíduo tem um direito natural aos frutos do seu trabalho e o Estado tem o dever de respeitar e fazer cumprir esse direito;

c) a teoria da personalidade prevê que a propriedade privada é crucial para a satisfação de algumas necessidades humanas; e

d) a teoria do plano social é uma derivada da teoria utilitarista, na qual os limites do sistema de patentes são medidos pelos efeitos positivos e negativos que provocam na sociedade.

¹ O Alvará de 1809 foi a primeira lei brasileira de patentes, na qual é previsto o privilégio exclusivo de 14 anos aos inventores, considerando que, ao final desse prazo, toda a Nação possa gozar dos frutos da invenção (CARVALHO, 2009).

A teoria do utilitarismo é uma das mais reconhecidas, sendo utilizada até mesmo na Constituição dos Estados Unidos e pela Suprema Corte americana em suas decisões sobre patentes e direitos autorais. No entanto, todas as teorias apresentam limitações e dificilmente são aplicadas isoladamente nos sistemas de PI (FISHER, 2001; BARCELLOS, 2007). O fato é que o papel do sistema de patentes e suas consequências para a sociedade são alvos constantes de debate, com pontos tanto a favor quanto contra a proteção patentária (GILBERT e SHAPIRO, 1990; KLEMPERER, 1990; GALLINI, 1992; O'DONOGHUE, 1998; MALAVOTA, 2011).

As características “não-rival” e “não-excludente” do conhecimento são o argumento tradicional em defesa da necessidade da proteção patentária. Quando um usuário utiliza o conhecimento, a quantidade disponível para outro usuário não diminui, ou seja, uma vez produzido o conhecimento, ele pode ser utilizado por outros sem que ocorra uma diminuição no seu valor (por isso ele é não-rival)². Além disso, uma vez produzido o conhecimento, ninguém pode ser excluído dos seus benefícios, a não ser que direitos de exclusividade o protejam (característica não-excludente). Portanto, sem nenhum tipo de proteção ao conhecimento, as empresas inovadoras (que arcam com os custos envolvidos com a pesquisa e o desenvolvimento do produto resultado do conhecimento produzido) não seriam capazes de competir com as demais empresas que, se apropriando do conhecimento produzido pela empresa inovadora, seriam capazes de produzir o mesmo produto com custo marginal muito menor. Por consequência, nesse cenário, as empresas não estariam incentivadas a inovar. Em contrapartida, ao garantir uma exclusividade legal para a utilização do conhecimento e exploração comercial dos seus frutos, a empresa inovadora pode recuperar os seus investimentos, incentivando, assim, a pesquisa e o desenvolvimento (ENCAUOA et al., 2006; STIGLITZ, 2007).

Por outro lado, muitos críticos do sistema discutem que não há evidências empíricas comprovando que as patentes, de fato, estimulam a inovação (MACHLUP e PENROSE, 1950; BOLDRIN e LEVINE, 2013). De certo, não há um consenso de quais indicadores são adequados para comprovar essa relação (DZIALLAS e BLIND, 2019). Ademais, conforme defendido por Macleod (1988) e Gallini e

² Esse conceito é contrário à característica rival de bens privados, para os quais o consumo de uma pessoa diminui a quantidade do bem disponível para todos.

Scotchmer (2002), as patentes não são necessárias como mecanismo de incentivo à inovação em todas as áreas tecnológicas. Em geral, o benefício do incentivo do sistema de patentes é maior para indústrias com altos gastos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) e nas quais os produtos podem ser facilmente copiados, já que as demais formas de apropriação do conhecimento são pouco eficazes e as empresas dificilmente investiriam em pesquisa se não houvesse a garantia da exclusividade patentária, como é o caso da indústria farmacêutica (BARTON, 2003).

Apesar de contribuírem no sentido de incentivar a inovação e permitirem a difusão do conteúdo tecnológico, as patentes também geram prejuízos para a sociedade, especialmente devido aos altos custos relacionados com a exploração exclusiva do objeto da patente, além da ineficiência na utilização do conhecimento e barreira à inovação incremental (ENCAOJA et al., 2006; STIGLITZ, 2007). A exclusividade do mercado tende a elevar os preços dos produtos oferecidos ao consumidor³ (DURHAM, 2007; MEINERS, 2008), sendo que esse aumento é especialmente preocupante quando produtos substitutos não estão disponíveis (GONTIJO, 2005). Machlup e Penrose (1950) apontaram outras desvantagens sociais do sistema de patentes: o custo da própria administração do sistema (com o processo de concessão das patentes e com os casos de litígio) e as desvantagens relacionadas com o poder de certas empresas ao utilizarem patentes para criar um bloqueio de mercado, estendendo o direito para além do conteúdo da patente concedida individualmente.

Assim, o sistema de patentes representa uma dualidade entre a eficiência dinâmica – de que a patente funciona como incentivo à inovação – e a ineficiência estática, gerada pelo poder de monopólio permitido pela patente.

Dessa forma, o sistema apresenta um lado um positivo e outro negativo e o modo de atingir o equilíbrio é bastante heterogêneo quando considerados os diferentes tipos de indústria e os variados níveis de desenvolvimento dos países.

Klemperer (1990) demonstrou que o balanceamento entre os benefícios gerados pelas patentes e o custo social é alcançado de maneiras diferentes para

³ Esse conceito é bastante conhecido na área de *antitrust*: se uma firma é a única produtora de um determinado produto que não possui substituto, irá maximizar seus lucros produzindo uma menor quantidade do produto do que iria produzir em um mercado competitivo, cobrando um preço mais alto. Isso gera uma perda de peso morto (*deadweight loss*), que pode ser definida pela situação na qual o consumidor deseja o produto e poderia pagar o preço de custo, mas precisa desistir da aquisição devido ao preço do monopólio (DURHAM, 2007).

cada tipo de produto, de modo que cada indústria possui uma configuração ótima do sistema, obtida pela variação do tempo de vigência e do escopo de proteção concedido.

Os resultados obtidos com o sistema de patentes em países com diferentes níveis de desenvolvimento também se mostra muito desigual. De maneira geral, os países mais desenvolvidos são os mais beneficiados quando os direitos de PI são fortes. Para os países em desenvolvimento, no entanto, o lado negativo do sistema parece possuir mais importância, e se observa pouca evidência da relação entre desenvolvimento econômico e patentes (SWEET e MAGGIO, 2015).

O grau de proteção patentária adotado pelos países (usualmente denominados como proteção “forte” ou “fraca”), portanto, é crucial para tender a balança para um lado ou outro. Esse conceito foi resumido por Malavota (2011, p. 19):

Um grau insuficiente de apropriação sobre as invenções por seus produtores (proteção patentária “fraca”) estimula os benefícios sociais por ela proporcionados, já que baixos custos de acesso permitem uma difusão mais rápida do conhecimento e um decorrente aumento da quantidade de bens disponibilizados no mercado; o estímulo a novas invenções, por outro lado decresce. No extremo oposto, um alto grau de apropriação (proteção patentária “forte”) oferece um estímulo ao inventor a manter suas atividades, a partir da expectativa de desfrute exclusivo dos benefícios da invenção; todavia, os benefícios sociais se retraem, uma vez que o aumento dos custos de acesso obstaculiza a difusão.

De forma geral, o sistema de patentes apresenta diversas implicações econômicas e sociais, e o desafio constante é delinear um mecanismo de proteção eficiente que forneça incentivos à inovação ao mesmo tempo em que minimize os custos sociais associados ao monopólio (ENCAOUA et al., 2006).

1.1.1 Tratados internacionais e legislação nacional

No âmbito internacional, os principais tratados relacionados com a proteção patentária são a Convenção da União de Paris (CUP)⁴, de 1883 e o Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS, do inglês *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*), de 1994.

A CUP foi firmada em 20 de março de 1883, com 11 países signatários, entre eles o Brasil, buscando um reconhecimento internacional mais homogêneo de patentes e marcas (BRASIL, 1975; CRUZ, 1982). Atualmente, 177 países fazem parte da CUP⁵. Para Gontijo (2005), o êxito da CUP se deve ao fato de que o tratado não tenta uniformizar as leis nacionais, mas sim prevê liberdade legislativa para cada Estado. A CUP estabeleceu três princípios básicos, que devem ser seguidos pelos países:

a) o princípio da independência: os países são independentes para decidir sobre a concessão da patente, ou seja, a concessão da patente em um país não garante o mesmo desfecho nos demais;

b) o princípio do tratamento nacional: os países não podem dar tratamento preferencial em favor dos nacionais; e

c) o direito da prioridade: o requerente possui 12 meses após a apresentação do primeiro pedido para depositar o mesmo pedido em outros países signatários da CUP.

A CUP, juntamente com a Convenção de Berna⁶, foi o primeiro passo para a era de cooperação internacional em propriedade intelectual. Uma das consequências mais importantes foi a criação, em 1967, da Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI), que hoje administra 26 tratados internacionais, além da CUP⁷.

⁴ O texto completo da CUP pode ser acessado em https://www.wipo.int/treaties/en/text.jsp?file_id=288514.

⁵ https://www.wipo.int/treaties/en/ShowResults.jsp?lang=en&treaty_id=2. Acesso em dezembro de 2018.

⁶ Convenção de Berna para Proteção das Obras Literárias e Artísticas, assinada em 1886, estabeleceu o reconhecimento dos Direitos de Autor.

⁷ <https://www.wipo.int/treaties/en/>. Acesso em dezembro de 2018.

O Acordo TRIPS entrou em vigor em janeiro de 1995, como resultado da Rodada Uruguai do Acordo Geral sobre Tarifas e Comércio (GATT, do inglês *General Agreement on Trade and Tariffs*), que criou a Organização Mundial do Comércio (OMC). O tratado estabeleceu requisitos mínimos para a proteção da propriedade intelectual, os quais todos os países membros da OMC devem seguir, além de incorporar os princípios da CUP (WTO, 1994). Segundo Barbosa (2003), as principais características do supracitado Acordo são: a ideia de que suas normas são um piso mínimo dos direitos, que podem ser estendidas de acordo com o interesse de cada nação e a possibilidade da não aplicabilidade imediata do Acordo, que poderia ser implementado da forma mais apropriada segundo o estágio de desenvolvimento de cada Estado membro (dentro do prazo estabelecido).

A seção cinco do TRIPS trata das patentes e estabelece que produtos e processos em todos os campos tecnológicos devem ser protegidos pelos direitos patentários, desde que obedeçam aos requisitos mínimos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial. O acordo também aponta uma condição para que as patentes sejam concedidas: que os requerentes de patentes divulguem a *invenção de modo suficientemente claro e completo para permitir que o técnico habilitado possa realiza-la* (TRIPS, Artigo 29), condição conhecida como suficiência descritiva das patentes⁸. Entretanto, os países podem não proteger patentes de invenções contrárias à ordem pública e patentes de métodos de diagnóstico, tratamento e cirúrgico, entre outros.

Assim, os países signatários do TRIPS necessitaram promover uma série de adequações em suas leis para adequação aos requisitos do Acordo. Uma das modificações mais significativas, em grande parte dos países, foi relacionada à indústria farmacêutica. Antes do TRIPS, mais de 50 países não possuíam proteção patentária de produtos farmacêuticos e muitos concediam apenas patentes relacionadas a processos, mas não a produtos. Além disso, a proteção patentária era inferior a 20 anos em muitos países (CORREA, 2007).

Para a adaptação da legislação brasileira aos requisitos mínimos estabelecimentos pelo Acordo TRIPS, foi promulgada, em 14 de maio de 1996, a Lei

⁸ A condição da suficiência descritiva é imperativa para que o sistema de patentes cumpra um de seus objetivos principais: a revelação do conteúdo da invenção para a sociedade.

Nº. 9.279, conhecida como Lei da Propriedade Industrial (LPI), em vigor até hoje. O Título I da LPI (artigo 6º ao artigo 93) trata especificamente das patentes.

Nos artigos 8º e 9º, há a distinção entre dois tipos: a patente de invenção e a patente de modelo de utilidade. As patentes de invenção visam a proteção das criações de caráter técnico, para solucionar problemas em uma área tecnológica específica. Enquanto os modelos de utilidade se destinam a melhorar o uso de um objeto, podendo acarretar uma maior eficiência ou comodidade no uso do mesmo, ou seja, um aperfeiçoamento de efeito ou funcionalidade. Além disso, o modelo de utilidade deve envolver um objeto tridimensional (como instrumentos, utensílios e ferramentas) e apresentar uma nova forma ou disposição quando comparado com o estado de técnica (INPI, 2012) (Quadro 1).

Quadro 1 – Diferenças entre patente de modelo de utilidade e patente de invenção

Natureza da patente	Definição	Requisitos	Vigência da patente
Modelo de utilidade	Aperfeiçoamento de efeito ou de funcionalidade	Novidade, aplicação industrial e ato inventivo (não decorrer de maneira comum ou vulgar do estado da técnica)	15 anos
Patente de invenção	Solução de um problema técnico Pode ser produto, método, uso	Novidade, aplicação industrial e atividade inventiva (não decorrer de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica)	20 anos

De acordo com o artigo 8º da LPI, invenção patenteável é aquela que atende aos requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial. Os artigos 11, 13 e 15 da LPI apresentam a definição específica de cada um dos requisitos.

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

Art. 13. A invenção é dotada de atividade inventiva sempre que, para um técnico no assunto, não decorra de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica.

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

Além de atender aos requisitos descritos no artigo 8º, para a concessão da patente o pedido deve obedecer às condições de patenteabilidade dispostas nos artigos 24 e 25, relativos à clareza das reivindicações e à suficiência descritiva da invenção.

A LPI também discorre sobre a matéria que não é considerada invenção no artigo 10, incluindo as descobertas, métodos terapêuticos e de diagnóstico e o todo ou parte de seres vivos. Além disso, no artigo 18, tem-se a matéria que é excluída de proteção patentária, tal como o que é contrário à moral e à saúde pública.

1.2 O EXAME DOS PEDIDOS DE PATENTES

Os países com um sistema de PI possuem um escritório nacional⁹ responsável por executar as normas regulatórias, incluindo a concessão de patentes. Alguns escritórios lidam apenas com patentes, enquanto outros são responsáveis por outros tipos de proteção industrial, tais como marcas e desenho industrial. Para obter o privilégio patentário, os requerentes devem submeter aos escritórios seus pedidos de patentes, os quais são avaliados de acordo com as leis dos países.

O *European Patent Office* (EPO), escritório europeu, é responsável pela concessão de patentes para 38 membros: os 28 países da União Europeia e Albânia, Croácia, Islândia, Liechtenstein, Mônaco, Noruega, San Marino, Sérvia, Suíça e Turquia (WIPO, 2017).

O *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), escritório é a agência federal norte-americana responsável pela concessão de patentes e registro de marcas no país.

Outros importantes escritórios são o escritório japonês (*Japan Patent Office* - JPO), o escritório coreano (*Korean Intellectual Property Office* - KIPO) e a

⁹ No presente estudo, os órgãos responsáveis pela concessão de patentes serão chamados “escritórios de patentes”, apesar de nem todos possuírem essa denominação, como é o caso do Instituto Nacional da Propriedade Industrial no Brasil. A nomenclatura “*patent offices*” também é utilizada pela OMPI (<https://www.wipo.int/directory/en/urls.jsp>. Acesso em 11 de janeiro de 2019). Alguns autores utilizam a nomenclatura Institutos Nacionais de Propriedade Industrial (INAPI)

Administração Nacional de Propriedade Intelectual da China (CNIPA)¹⁰. Esses cinco escritórios formam o chamado IP5: os cinco maiores escritórios de patentes do mundo.

No Brasil, o INPI foi criado por meio da Lei N^o. 5.648, de 11 de dezembro de 1970 e é o responsável por executar as normas que regulam a propriedade industrial, incluindo o exame e a concessão de patentes.

Alguns países, como a África do Sul, realizam apenas um exame formal para a concessão de patentes e outros escritórios realizam um exame formal e substancial (exame de mérito) dos pedidos de patentes, como é o caso do Brasil, Estados Unidos e Europa (WIPO, 2017).

1.2.1 O pedido de patentes

O pedido de patentes é o instrumento legal através do qual se “exerce o direito constitucional de solicitar a concessão de privilégio” (BARBOSA, 2004, p. 2). Portanto, para obter o privilégio no Brasil, o pedido de patente deve ser depositado no INPI, seguindo uma série de normas de depósito (INPI, 2016a).

No momento do depósito, o depositante deve apresentar relatório descritivo, reivindicações, desenhos (opcional), listagem de sequências (apenas para pedidos de biotecnologia) e resumo, que constituem o conteúdo técnico do documento de patente (INPI, 2013).

O relatório descritivo (RD) deve apresentar a descrição detalhada da matéria pleiteada, incluindo o melhor meio de reprodução da mesma, tal como disposto no artigo 24 da LPI, relacionado à revelação do conteúdo tecnológico. Segundo o artigo 24, o relatório descrito deverá descrever de maneira clara e suficiente o objeto da invenção, possibilitando a sua reprodução pelo técnico no assunto e indicar a melhor forma de execução. Os instrumentos legais dos demais países também apresentam requisitos semelhantes, uma vez que a suficiência descritiva é requisito mandatório pelo Acordo TRIPS (BARBOSA, 2011).

¹⁰ Após reestruturação, o antigo Escritório Estatal de Propriedade Intelectual da China (SIPO) foi renomeado para CNIPA, em 28 de agosto de 2018.

Segundo as diretrizes de exame do INPI, o RD deve apresentar as seguintes informações: ser iniciado pelo título do pedido; especificar o campo técnico ao qual a invenção se relaciona; indicar o estado da técnica relevante e destacar os problemas técnicos existentes; revelar a invenção, tal como reivindicada, de modo que o problema técnico e sua solução possam ser entendidos, e estabelecer quaisquer efeitos vantajosos da invenção em relação ao estado da técnica anterior; e indicar a forma pela qual a invenção pode ser utilizada ou produzida (INPI, 2013).

O quadro reivindicatório (QR) descreve a matéria para a qual se solicita a proteção, ou seja, traça o escopo jurídico da exclusividade e delimita os direitos do detentor da patente¹¹. As reivindicações devem ser claras, precisas e fundamentadas no RD, conforme estabelecido pelo artigo 25 da LPI.

As reivindicações podem ser de dois tipos: reivindicações de produto (se referem a uma entidade física) e reivindicações de processo (se referem a toda atividade na qual algum produto material se faz necessário para realizar o processo). As reivindicações de produto podem ser das seguintes categorias: produto, aparelho, objeto, dispositivo, composição, kit, entre outros. É permitido que o quadro reivindicatório apresente reivindicações de diferentes categorias, desde que estejam ligadas pelo mesmo conceito inventivo¹² (INPI, 2013).

O documento de patente exerce o papel fundamental de descrever a invenção e, assim, assegurar a divulgação tecno-científica, promovendo o avanço tecnológico para a sociedade, um dos pilares do sistema de patentes. Ademais, além do conteúdo tecnológico em si, o documento de patente apresenta outras informações importantes, tais como o nome do inventor, o nome da empresa ou da instituição de ensino depositante, a área tecnológica ao qual se refere e o ano de depósito, dentre outros. Assim, os documentos de patentes podem fornecer informações importantes para diferentes usuários, não apenas os pesquisadores e os examinadores de patentes, mas também os gestores públicos, pesquisadores das indústrias e universidades e os competidores (BONINO et al., 2010). Apesar das patentes fornecerem um monopólio comercial temporário, as informações contidas nos

¹¹ Art. 41 da LPI – A extensão da proteção conferida pela patente será determinada pelo teor das reivindicações, interpretado com base no relatório descritivo e nos desenhos.

¹² Art. 22 da LPI – O pedido de patente terá que se referir a uma única invenção ou a um grupo de invenções inter-relacionadas de maneira a compreenderem um único conceito inventivo

documentos de patentes já podem ser utilizadas pela sociedade, mesmo durante o prazo de vigência da patente.

A patente apresenta inúmeras vantagens quando comparada a outras fontes de informação. A informação patentária tem sua base de documentos criada para divulgar as informações técnico-científicas e os documentos apresentam um sistema de classificação configurado para ordenar tais informações técnicas (Classificação Internacional de Patentes – CIP). Além disso, as informações contidas nas patentes são muito atuais, uma vez que os inventores têm a preocupação de patentear suas invenções o mais rápido possível (MACEDO e BARBOSA, 2000; OLIVEIRA et al., 2005). A uniformidade e a padronização dos documentos (devido aos esforços de padronização promovidos pela OMPI) e a quebra da barreira linguística (uma vez que a mesma invenção é, com frequência, depositada em diversos países e, logo, traduzida para diversas línguas) também podem ser citados como vantagens que facilitam a utilização pelos usuários (FRANÇA, 1997; MACEDO e BARBOSA, 2000).

O valor das patentes como informação tecnológica é muito grande, no entanto, sua utilização é diminuída devido a falhas na revelação das informações contidas nos documentos. Em 1985, Grynszpan e colaboradores já discutiam as principais causas para a baixa utilização de patentes como informação tecnológica. Para os autores, o desconhecimento do tipo de conteúdo contido nas patentes e o conceito enraizado de que o documento de patente não descreve a parte mais importante da tecnologia configuram-se como principais fatores. Outros autores, por sua vez, consideram que a linguagem utilizada nos documentos patentários não é direta e que as informações são frequentemente melhor apresentadas em outros documentos técnicos (DEVLIN, 2010; LEMLEY, 2012). Entretanto, a importância dos conhecimentos contidos nas patentes não pode ser subestimada: um estudo do USPTO demonstrou que 80% dos documentos de patentes americanos apresentam informações que não podem ser encontradas em nenhuma outra fonte de informação (GRYNSZPAN, 1985).

A busca por documentos de patentes é extremamente dinâmica e requer constante atualização, tendo em vista a velocidade de desenvolvimento e, conseqüentemente, o volume de novos documentos disponíveis, estimado em aproximadamente 600 mil novos pedidos de patentes por ano (OLIVEIRA et al., 2005).

A busca é realizada em bases e bancos de dados diversos. Até os anos 90, os documentos de patentes estavam disponíveis apenas em papel, microfichas e disquetes. Para ter acesso aos documentos, era necessário ir pessoalmente ao escritório de patentes e realizar buscas nesses materiais, o que era caro e laborioso. Após a popularização da internet, a busca ficou cada vez mais acessível. O USPTO foi pioneiro na publicação de documentos de patentes na internet, seguido pelo JPO, nos anos 1995-1996. O banco de dados da EPO, Espacenet, foi apresentado ao público em 19 de outubro de 1998, disponibilizando mais de 30 milhões de documentos de patente na internet desde sua criação (EPO, 2018).

Atualmente, os bancos de dados estão disponíveis na internet e diferem em conteúdo e métodos de busca disponíveis, de forma que devem ser utilizados de acordo com os objetivos da busca (BONINO et al., 2010). Por exemplo, é possível citar:

a) base de patentes do INPI (BuscaWeb) – Base gratuita dos pedidos depositados no Brasil, disponível no site do Instituto. A base disponibiliza imagens dos documentos publicados a partir do ano 2000. Permite a busca por palavra-chave, CIP, inventor, entre outros. A busca é feita em português.

b) base de patentes do EPO (Espacenet) – Permite a pesquisa nos dados bibliográficos de diversos países. É possível fazer o *download* dos documentos e possui tradução automática (feita por máquina) para diversos idiomas (MARTTIN e DERRIEN, 2018). No início de 2019, a base possuía os dados bibliográficos de quase 600 mil pedidos brasileiros, depositados a partir de julho de 1974¹³. Na mesma data, um total de quase 85 milhões de documentos com texto completo, de mais de 90 escritórios de patentes, estavam disponíveis¹⁴. No portal do Espacenet está disponível o *European Patent Register* (EPR), que disponibiliza todos os documentos do procedimento de concessão de patentes na Europa, incluindo os relatórios de busca, pareceres técnicos dos examinadores, respostas dos requerentes, alterações nos pedidos, documentos de oposição, entre outros.

c) base de dados do USPTO – No site do escritório americano, é possível realizar busca no texto completo de patentes depositadas nos Estados Unidos desde 1976. Também estão disponibilizadas as imagens de documentos depositados

¹³ <https://www.epo.org/searching-for-patents/technical/patent-additions.html>.

¹⁴ <https://www.epo.org/searching-for-patents/technical/full-text-additions.html>.

desde 1790. Através do sistema PAIR (*Patent Application Information Retrieval*) também é possível acessar documentos do processo de concessão de patentes no escritório.

Outras bases de escritórios de patentes estão disponíveis *online*, como o J-PlatPat (*Japan Platform for Patent Information*), com tradução automática dos documentos japoneses e o KIPRIS (*Korean Intellectual Property Rights Information Center*), além do banco de dados da OMPI, o *Patentscope*. Ainda nas bases gratuitas, o Google disponibiliza busca em patentes (*Google Patents*), que vem se aperfeiçoando ao longo do tempo e tem a vantagem da interface familiar do Google. Entre as bases de dados privadas, com acesso pago, cita-se a *Derwent Innovations Index*[®].

O INPI disponibiliza, em sua página da internet, tutoriais para a busca de patentes em diferentes bases de dados (<http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/informacao/guia-pratico-para-buscas-de-patentes>).

Um dos grandes diferenciais da busca de patentes é a existência da CIP, a ferramenta de busca e recuperação de documentos que possibilita a sua organização, facilitando o acesso às informações tecnológicas contidas nos mesmos (WIPO, 2018c). Trata-se de um sistema de classificação hierárquico, que organiza os documentos de acordo com campos tecnológicos. O nível hierárquico mais alto são as oito seções que correspondem aos campos tecnológicos mais abrangentes e são denominadas por letras (A-H). As seções são divididas em classes, subclasses, grupos e subgrupos (Quadro 2).

Quadro 2 – Exemplo da estrutura hierárquica da CIP

Classificação: A61K 31/04		
Seção	A	Necessidades Humanas
Classe	A61	Ciência médica ou veterinária; higiene
Subclasse	A61K	Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas
Grupo	A61K 31	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos
Subgrupo	A61K 31/04	Nitrocompostos

Cada documento de patente pode apresentar mais de uma classificação, a fim de englobar todas as características importantes para a definição da matéria. Documentos de patentes da área farmacêutica, por exemplo, costumam possuir

classificações na subclasse A61K, relacionada às preparações com finalidades médicas e também na subclasse A61P, que descreve as indicações terapêuticas.

A CIP foi criada em 1971 pelo Acordo de Estrasburgo, que possui atualmente 62 países membros. No entanto, mais de 100 países e escritórios de patentes utilizam a CIP para classificar seus documentos de patentes. Com o objetivo de adequar a classificação às novas tecnologias, uma nova versão entra em vigor a cada ano e é publicada oficialmente no site da OMPI. A versão de 2019 da CIP possui 74.503 subgrupos (WIPO, 2019).

1.2.2 Procedimentos do exame de patentes no INPI

Desde o depósito no INPI, o pedido de patente passa por uma série de etapas, entre elas o exame formal, a publicação do pedido e o exame substantivo, o qual é realizado pelos examinadores de patentes do INPI, com base nas informações presentes no RD, reivindicações, desenhos (quando houver) e resumo apresentados pelo requerente.

Por meio do parecer técnico o examinador apresenta considerações relativas à patenteabilidade da invenção pleiteada ou faz exigências técnicas. O resultado final do exame pode ser no sentido da concessão da patente ou seu indeferimento. Todas as decisões do INPI são publicadas na Revista da Propriedade Industrial (RPI), que é o órgão oficial de divulgação de PI no Brasil. Para uma melhor organização e sistematização das informações, cada decisão possui um código de despacho específico, que permite que o usuário identifique de maneira rápida a decisão sobre o seu pedido¹⁵.

Quando o parecer for pela não patenteabilidade do pedido, ou seja, quando o examinador aponta que o pedido de patente não está de acordo com os dispositivos da LPI, o parecer é publicado na RPI com o despacho 7.1 (conhecimento de parecer técnico). Nesse tipo de parecer, o examinador deve apresentar todos os argumentos

¹⁵ Os códigos de despacho atualizados podem ser consultados diretamente na página da RPI: <http://revistas.inpi.gov.br/rpi/>.

sobre o porquê de a matéria não ser patenteável. Cabe ao requerente, então, se manifestar sobre o parecer negativo para dar procedimento ao exame (INPI, 2015).

Quando o examinador identifica que a matéria (ou parte da matéria) pleiteada apresenta os requisitos de patenteabilidade, mas possuiu alguns problemas relacionados às condições de patenteabilidade, ele exara um parecer com exigências técnicas, o qual é publicado na RPI com o despacho 6.1. O requerente deve então responder ao parecer. Caso as exigências sejam cumpridas, o pedido é deferido. Se não forem cumpridas ou forem contestadas, se dará prosseguimento ao exame (INPI, 2015).

Tanto no caso do despacho de ciência de parecer (7.1) quanto do despacho de exigência (6.1), o depositante deve se manifestar no prazo de 90 dias após a publicação, caso não o faça, o pedido é arquivado definitivamente (artigo 36 da LPI). Em sua manifestação, o requerente pode apresentar argumentos acerca da patenteabilidade do objeto e tais argumentos devem ser levados em consideração pelos examinadores nos pareceres técnicos posteriores.

Após a resposta do requerente e o prosseguimento do exame, o examinador poderá emitir novos pareceres técnicos, até a conclusão do exame, quando o pedido é deferido (despacho 9.1) ou indeferido (despacho 9.2) (INPI, 2015).

O exame dos pedidos é conduzido com base na LPI, cabendo ao examinador identificar se a matéria pleiteada possui os requisitos de patenteabilidade, novidade, atividade inventiva, além de verificar os demais dispositivos da lei, como clareza das reivindicações (artigo 25), suficiência descritiva (artigo 24), unidade de invenção (artigo 22), se a matéria é considerada invenção (artigo 10), entre outros.

Para conduzir o exame, o examinador deve seguir as Diretrizes de Exame do INPI, que têm como objetivo pormenorizar/detalhar os artigos da Lei e uniformizar as decisões do Instituto. Até o momento, estão disponíveis quatro diretrizes, que contemplam matérias distintas:

a) Diretrizes de Exame de Patentes de Modelo de Utilidade (Publicado na RPI 2182, de 21/11/2012);

b) Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente – Conteúdo do Pedido de Patente: Título, Relatório Descritivo, Quadro Reivindicatório, Desenhos e Resumo (Resolução N° 124/2013);

c) Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia (Resolução N° 144/2015);

d) Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente – Bloco II: Patenteabilidade (Resolução N° 169/2016); e

e) Diretrizes de Exame de Pedidos de Patentes na Área de Química (Resolução N° 208/2017).

As diretrizes são públicas e servem de guia para os depositantes que, assim, tomam conhecimento dos procedimentos do INPI e podem adequar seus pedidos para a obtenção do privilégio requerido.

2 ATIVIDADE INVENTIVA

2.1 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE INVENTIVA

A atividade inventiva é um dos requisitos mínimos de patenteabilidade estabelecidos pelo Artigo 27 do TRIPS, juntamente com a novidade e a aplicação industrial. Os princípios da novidade e da atividade inventiva são complementares e foram desenvolvidos com o intuito de garantir que o privilégio do uso exclusivo do objeto das patentes seja concedido apenas para invenções genuínas. Enquanto o critério da novidade questiona se a invenção já se encontrava descrita previamente ao depósito do pedido, a atividade inventiva questiona se a invenção está adequadamente distante do estado da técnica, o que envolve o julgamento do examinador (BARTON, 2003).

Na Europa, o conceito moderno de atividade inventiva (*inventive step*) foi apresentado inicialmente na Inglaterra. Entre os anos 1889 e 1890, decisões judiciais englobando diversos tipos de invenções foram o embrião da legislação envolvendo atividade inventiva, sustentando que a questão principal deveria ser se o método utilizado é tão óbvio que ocorreria imediatamente a qualquer pessoa familiarizada com assunto e com o objetivo de obter tais resultados. Essas decisões culminaram com a codificação do Ato de Patentes e Designs de 1932, que considerava que uma invenção somente poderia ser patenteada se envolvesse uma atividade inventiva, considerando o que era conhecido ou utilizado anteriormente à data do depósito do pedido de patente (WIPO, 2015).

Nos Estados Unidos, o requisito da atividade inventiva é chamado de não-obviedade da invenção (*non-obviousness*) e foi introduzido pela Suprema Corte em 1851, quando estipulou que patentes válidas deveriam envolver mais “habilidade e engenhosidade”, estabelecendo o primeiro teste para a obviedade no país, na decisão judicial de *Hotchkiss v. Greenwood* (PACKIN, 2006; LUNNEY e JOHNSON, 2012). No entanto, foi somente na seção 103 da Lei de Patentes de 1952 (*1952 Patent Act*), que o Congresso incorporou esse conceito, requerendo que o inventor demonstrasse um avanço não óbvio no estado da arte (MANDEL, 2008). Na figura 1

está ilustrada uma linha do tempo, apresentando os principais eventos que alteraram o entendimento do conceito da atividade inventiva no país.

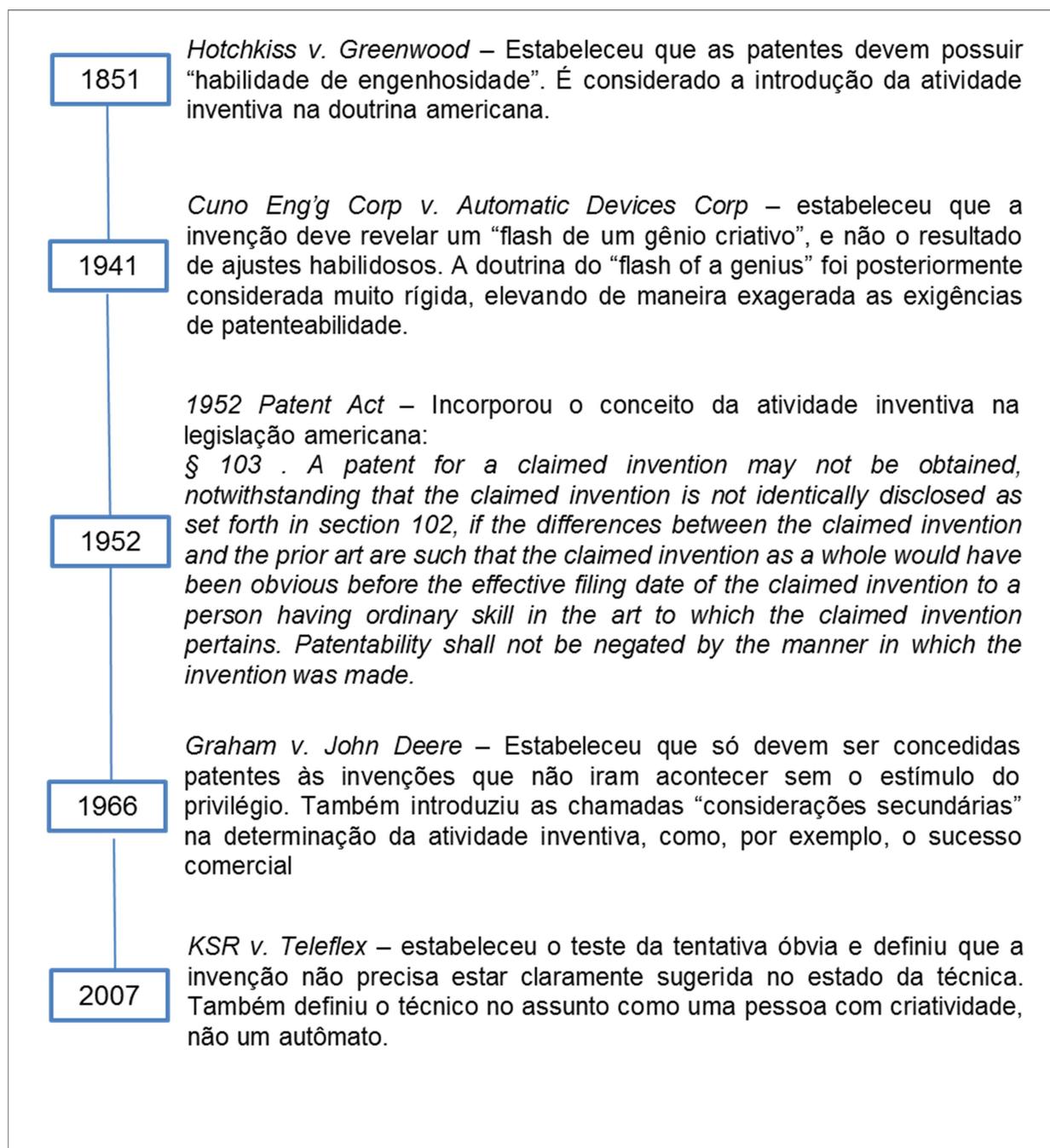


Figura 1 - Principais eventos relacionados à aplicação do requisito de atividade inventiva nos Estados Unidos.

Fonte: Elaboração própria com base em PACKIN (2006); DURHAM (2007); MANDEL (2008); LUNNEY e JOHNSON (2012).

Já no Brasil, o Código da Propriedade Industrial (CPI), Lei nº 5.772/71, previa apenas dois requisitos de patenteabilidade: a novidade absoluta e aplicação industrial. No entanto, o Código já descrevia no seu artigo 9º que não seriam

patenteáveis as *“justaposições de processos, meios ou órgãos conhecidos, a simples mudança de forma, proporções, dimensões ou materiais, salvo se daí resultar, no conjunto, um efeito técnico novo ou diferente, não compreendido nas proibições deste artigo”*, exclusões que estão englobadas no conceito de atividade inventiva atual.

Em vigor no Brasil, a Lei de Propriedade Industrial (LPI), Lei N^o. 9.279 de 14 de maio de 1996, apresenta, em seu artigo 8^o, os requisitos mínimos para a concessão de patentes definidos por TRIPS: *“É patenteável a invenção que atenda aos requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial”*. Assim, foi somente em 1996 que a atividade inventiva entrou oficialmente como terceiro requisito de patenteabilidade na legislação brasileira. A lei define a atividade inventiva no artigo 13, que dispõe que *“a invenção é dotada de atividade inventiva sempre que, para um técnico no assunto, não decorra de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica”*.

Dessa forma, para a avaliação da atividade inventiva deve-se determinar se um técnico no assunto, de posse das informações disponíveis do estado da técnica, seria capaz de propor a invenção pleiteada (ou estaria motivado para isso). Encontrar a resposta para essa pergunta de maneira sistemática e estruturada é um dos grandes desafios dos escritórios de patentes de todo o mundo. Segundo Abramowicz e Duff (2011) *“a aparente simplicidade do requerimento desmente as complexidades e dificuldades que historicamente atormentaram a doutrina”*. Ainda:

A atividade inventiva é um assunto difícil de resolver. Requer que se imagine como a invenção foi vista por outra pessoa (o técnico no assunto), em um tempo diferente (o momento do desenvolvimento da invenção) e sem considerar o ensinamento fornecido pela própria invenção (DURHAM, 2007, p. 2).

Segundo Merges (1992), o requerimento da atividade inventiva é o obstáculo mais significativo que um pedido de patente enfrenta, constituindo o grande gargalo do sistema. Correa (2007) também ressalta a atividade inventiva como sendo o aspecto mais crítico da avaliação, tendo em vista que determina o nível de contribuição técnica requerido para a concessão do privilégio.

Para exemplificar a atividade inventiva, Hunt (1999) considera um cenário onde melhoramentos são realizados considerando uma primeira invenção e somente melhoramentos que ultrapassam determinado limiar são patenteados. O autor define

esse limiar como atividade inventiva. De maneira similar, Mandel (2008) também define a atividade inventiva como o intervalo entre a linha de base (o estado da técnica) e a quantidade de tecnologia necessária para atingir o requerimento legal (Figura 2).

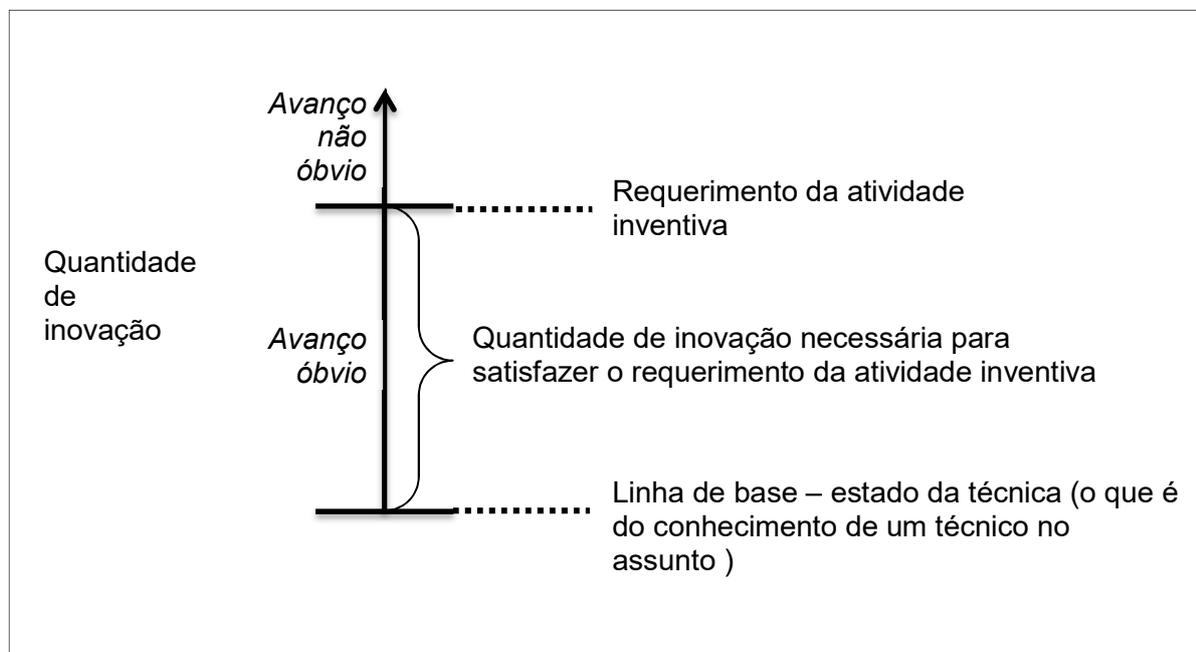


Figura 2 – Esquema ilustrativo do conceito de atividade inventiva.

Fonte: Traduzida e adaptada de MANDEL (2008).

Nenhum dos acordos internacionais define os parâmetros para a determinação da atividade inventiva. Desse modo, os membros estão livres para constituir os padrões para a determinação de tal requisito (CORREA, 2007). Conforme Barbosa e Arruda (1990, p.146-147):

As regras do TRIPS não obrigam os países a instituírem qualquer sistema de proteção aos inventos menores e melhoramentos, deixando tal decisão a critério nacional (...) até agora, sempre coube aos países decidir entre conceder proteção somente aos níveis mais elevados de invenção ou aceitar como relevantes os melhoramentos sem maior atividade inventiva.

Devido à subjetividade da análise da atividade inventiva, torna-se necessário que os países apresentem maneiras de sistematizar o seu exame em seus

escritórios. Alguns utilizam as jurisprudências das decisões judiciais¹⁶ (como os EUA), outros divulgam Diretrizes de Exame (como Europa e Brasil) como base para a análise, buscando maior consistência nas decisões de seus examinadores (WIPO, 2015).

De maneira geral, a determinação da atividade inventiva de uma matéria envolve três passos básicos:

- a) determinar qual o estado da técnica mais relevante;
- b) determinar quais as qualificações do técnico no assunto, e
- c) determinar o que é óbvio.

2.1.1 O técnico no assunto

Um dos parâmetros mais importantes para a definição da atividade inventiva é a determinação dos conhecimentos do técnico no assunto. Um erro que deve ser evitado é considerar que o técnico no assunto representa as capacidades do examinador de patentes, do inventor ou até mesmo de um juiz. De fato, o técnico no assunto não é uma pessoa real, mas sim uma figura jurídica fictícia (BARBOSA, 2003; LEONARDOS e AMARAL, 2009; ABRAMOWICZ e DUFF, 2011).

Segundo as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patentes do INPI, o técnico no assunto não deve ser considerado como um mero autômato motivado apenas pelo conteúdo revelado nos documentos, mas uma pessoa dotada de um mínimo de criatividade e discernimento (INPI, 2016). Para Barbosa (2003, p. 335), o técnico no assunto é o “homem especializado na matéria, mas não o expoente mundial do setor”.

Segundo o EPO, o técnico no assunto é um profissional da área que possui conhecimento e capacidade mediana e acesso a todo o estado da técnica. Além disso, o técnico no assunto possui meios e capacidades para o trabalho rotineiro e experimentação comuns da área tecnológica em questão. O técnico no assunto também pode ser um time de especialistas, não necessariamente uma única

¹⁶ Por esse motivo, muitas das referências relacionadas com a prática utilizada nos Estados Unidos estão na forma da decisão judicial de um caso específico e são referidas pelo nome das partes envolvidas, como, por exemplo, *Hotchkiss v. Greenwood*.

pessoa. Além disso, em circunstâncias reais, o técnico no assunto é capaz de procurar sugestões técnicas em áreas tecnológicas próximas (BEATTY, 2011; EPC, 2013).

O precursor do técnico no assunto na doutrina americana foi estabelecido pela Suprema Corte em 1941, no caso *Cuno Eng'g Corp v. Automatic Devices Corp.* A disputa judicial envolvia um acendedor de cigarros de automóvel com um termostato que desligava o aparelho ao atingir certa temperatura. Na decisão, a patente foi negada, tendo em vista que o termostato já era conhecido e exercia a mesma função em outros objetos, como torradeiras. A Corte reconheceu que foi criado um objeto mais eficiente e útil, mas que a engenhosidade requerida para adaptar um termostato conhecido para o novo uso seria o esperado de um “mecânico competente no assunto” (DURHAM, 2007). Posteriormente, o termo foi substituído por pessoa que possui conhecimento comum da técnica (PHOSITA, do inglês, *person having ordinary skill in the art*). Em 2007, no caso *KSR v. Teleflex*¹⁷, o PHOSITA foi definido como uma pessoa com senso comum e uma criatividade usual, não um autômato, capaz de encontrar motivações implícitas no estado da técnica (THOMAS, 2011; RANTANEN, 2013).

Conforme defendido por Burk e Lemley (2002), o técnico no assunto fornece flexibilidade ao sistema de patentes, permitindo adequações aos diferentes campos tecnológicos, sem perder a essência das normas. Além disso, a determinação do nível de conhecimento técnico do técnico no assunto é responsável pela coerência entre as análises de atividade inventiva e suficiência descritiva.

2.1.2 O estado da técnica

Conforme a definição do artigo 11 da LPI, o estado da técnica é tudo tornado acessível ao público antes da data de depósito do pedido de patente, o conteúdo pode ser divulgado por meio escrito, oral ou qualquer outro, no Brasil e no exterior.

¹⁷ No caso, o pedido de patente foi inicialmente negado pelo USPTO. Ao recorrer ao tribunal de apelação, a patente foi concedida. No entanto, em 2007, a Suprema Corte revogou a patente, alegando que a invenção era óbvia, pois não apresentava efeito sinérgico. O caso será discutido em maior profundidade posteriormente.

Em se tratando de atividade inventiva, a questão não reside somente no fato de o documento estar acessível ao público (e, portanto, ao inventor) no momento do depósito do pedido, mas também se o técnico no assunto estaria motivado a utilizar o documento para chegar à invenção pleiteada. Por exemplo, um documento revela um composto utilizado como tinta para navios. Esse documento não é considerado estado da técnica no exame da atividade inventiva de um pedido de patente que pleiteia um composto utilizado no tratamento do câncer, ainda que os dois compostos apresentem grande semelhança estrutural (para a determinação da novidade, entretanto, o documento deve ser utilizado). Isso porque o inventor, com o objetivo de fornecer novas moléculas para o tratamento do câncer, não utilizaria como base para seus estudos e experimentos um documento que se refere a tinta para navios.

Desse modo, o estado da técnica mais relevante para a determinação da atividade inventiva pode ser definido como o ponto de partida mais promissor para o desenvolvimento da invenção (EPC, 2013; INPI, 2016).

Os documentos enquadrados no parágrafo segundo do artigo 11 da LPI não podem ser utilizados para a análise da atividade inventiva de uma matéria. O parágrafo citado garante o disposto no artigo 7º, que estabelece que, se dois ou mais autores tiverem realizado a mesma invenção ou modelo de utilidade, o direito de obter a patente será assegurado àquele que provar o depósito mais antigo, independente da data de invenção ou criação. Por isso, para fins de avaliação da novidade, é considerado estado da técnica o conteúdo completo de pedido de patente depositado no Brasil a partir da sua data de depósito, e não a partir da data de publicação. Observando a linha do tempo da figura 3, tem-se duas situações: a) se o primeiro e o segundo pedidos pleiteiam a mesma invenção, o primeiro pedido servirá como estado da técnica durante o exame técnico do segundo pedido, que será considerado sem novidade; e b) se o segundo pedido apresentar matéria diferente, o primeiro pedido não poderá ser utilizado como estado da técnica (ainda que descreva matéria muito semelhante à pleiteada), porque na data de depósito do segundo pedido, o primeiro pedido ainda não havia sido publicado, de modo que o inventor não poderia ter tomado o conhecimento do primeiro pedido como ponto de partida para o desenvolvimento da segunda invenção.

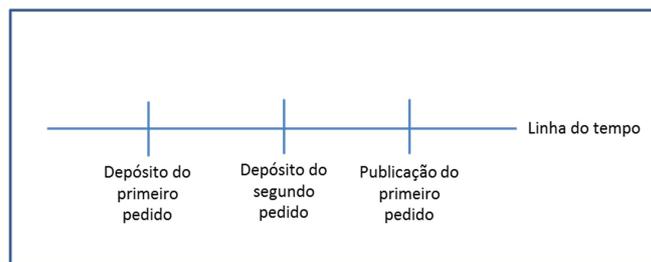


Figura 3 - Linha do tempo da situação descrita no Artigo 11, parágrafo 2º da LPI.

Durante o exame da atividade inventiva da matéria reivindicada, o examinador deve considerar, além do estado da técnica, o conhecimento geral da área, que pode ser definido como o conhecimento geral que uma pessoa com experiência na área possui. Por exemplo, o conhecimento de que alguns fármacos precisam interagir com receptores presentes nas células para desenvolver suas atividades, ou que compostos mais polares possuem maior solubilidade em água podem ser considerados conhecimentos gerais da área da Farmácia. Por ser altamente disseminado entre os farmacêuticos, o examinador de patentes não precisa apresentar documentos para comprovar que o técnico no assunto possui esses conhecimentos. No entanto, se for contestado, o conhecimento deverá ser facilmente encontrado em um livro didático ou uma enciclopédia (WIPO, 2018a). O conhecimento geral da área difere de conhecimentos mais específicos disponíveis em documentos como artigos científicos e documentos de patentes, mas ambos devem ser considerados no exame da atividade inventiva da matéria.

Ao contrário da averiguação da novidade¹⁸, durante a análise da atividade inventiva de uma invenção é permitido combinar conhecimentos de diferentes documentos do estado da técnica, assim como combinar os conhecimentos de documentos do estado da técnica com os conhecimentos gerais da área. De acordo com as diretrizes de exame do INPI (2016), devem ser observadas algumas condições para a combinação de documentos na análise da atividade inventiva:

a) o técnico no assunto deve ser capaz de combinar os documentos diante do problema que é solucionado pela invenção;

¹⁸ Uma matéria não é nova quando todas as características de uma reivindicação estão reveladas em uma única anterioridade (INPI, 2016; WIPO, 2018a).

b) os documentos devem ser provenientes de campos técnicos iguais ou muito similares, ou devem ser pertinentes ao problema com o qual a invenção está relacionada; e

c) deve ser óbvio para o técnico no assunto associar os dois conhecimentos que estão sendo combinados.

Caso o ato de combinar os documentos envolva, por si só, atividade inventiva, isso significa que a matéria em questão possui atividade inventiva. De maneira similar, quanto maior o número de documentos que precisam ser combinados para se chegar à matéria pleiteada, maior a chance de tal matéria possuir atividade inventiva (WIPO, 2018a).

Por outro lado, a combinação dos conhecimentos de um documento com o conhecimento geral da área sempre é óbvia, tendo em vista que o técnico no assunto interpreta as informações de um documento do estado da técnica à luz do conhecimento geral da área. Esse tipo de combinação de conhecimentos é o mais usado pelos examinadores de patentes na análise da atividade inventiva e também pelos inventores durante o desenvolvimento de uma invenção.

Os documentos do estado da técnica utilizados pelos examinadores de patentes podem ser de todos os tipos. De acordo com um estudo realizado em 2009, cerca de 80% dos exames de patentes citam como estado da técnica outros documentos de patentes, revelando a importância da própria patente como informação tecnológica. No entanto, a importância dos documentos não patentários também não pode ser ignorada: 59% dos exames utilizaram documentos não-patentários como estado da técnica, sendo que 20% apresentavam exclusivamente documentos não patentários (STERNITZKE, 2009).

2.1.3 O que é considerado óbvio

A definição do que é óbvio talvez configure a maior dificuldade na determinação da atividade inventiva. Chiang (2007, p. 104) destacou a subjetividade envolvida na questão:

A objetividade da ciência pode descrever as diferenças entre uma maçaneta de metal e de porcelana até o último átomo, mas nunca será capaz de determinar se seria óbvio substituir uma maçaneta de metal por uma porcelana.

Na tentativa de minimizar os efeitos subjetivos da análise, os escritórios de patentes desenvolveram metodologias que buscam sistematizar a questão, a fim de auxiliar a tomada de decisão dos examinadores.

No Brasil, as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patentes – Bloco II, no item 5.3.01 (INPI, 2016) definem como óbvio:

Aquilo que não vai além do desenvolvimento normal da tecnologia, mas apenas o faz clara ou logicamente a partir do estado da técnica, ou seja, algo que não envolve o exercício de qualquer habilidade ou capacidade além do que se espera de um técnico no assunto.

São definidas três etapas para determinar se uma invenção reivindicada é óbvia quando comparada com o estado da técnica (INPI, 2016):

- a) determinar qual o estado da técnica mais próximo, ou seja, o ponto de partida mais promissor para o desenvolvimento da invenção;
- b) determinar as características distintivas da invenção e o problema técnico de fato solucionado pela invenção; e
- c) determinar se a invenção é ou não óbvia para um técnico no assunto.

A EPO aplica uma abordagem chamada “problema-solução” (Quadro 3).

Outros países também utilizam a abordagem “problema-solução” ou derivados dela, como, por exemplo, Marrocos, Vietnam, México, Chile e Colômbia (WIPO, 2015).

Quadro 3 – Resumo da abordagem “problema-solução” adotada pelo EPO para a determinação da atividade inventiva

Passos	Definição	Outras informações
<p>1) O Estado da Técnica</p> <p>- Qual o estado da técnica mais relevante?</p> <p>- Quais as diferenças entre o objeto pleiteado e o estado da técnica?</p>	<p>- O campo tecnológico e os efeitos do objeto pleiteado e dos documentos do estado da técnica devem ser iguais ou muito próximos</p>	<p>- O documento mais próximo para a determinação da atividade inventiva pode não ser o mesmo documento para a determinação da novidade</p>
<p>2) O problema</p> <p>- Qual o problema do estado da técnica?</p> <p>- O problema é realmente resolvido pelo objeto pleiteado?</p>	<p>- O problema é relacionado com os resultados técnicos do estado da técnica mais próximo</p> <p>- A solução deve estar relacionada com os elementos do pedido que constituem a diferença entre ele e o estado da técnica</p>	<p>- Se o estado da técnica mais próximo é alterado, é necessária uma redefinição do problema</p> <p>- Se o problema específico não é resolvido pelo objeto pleiteado, um novo problema, mais geral, deve ser formulado</p>
<p>3) Determinando a atividade inventiva</p> <p>- Tendo como partida o estado da técnica mais próximo, seria óbvio para o técnico no assunto propor as diferenças observadas no passo (1), com o objetivo de resolver o problema identificado no passo (2)?</p>	<p>Não é suficiente demonstrar que o técnico no assunto seria capaz ter chegado à solução; a solução somente é considerada óbvia se o técnico no assunto chegaria a ela com os ensinamentos do estado da técnica (<i>could x would</i>)</p>	<p>Deve ser apresentada corrente contínua de argumentos para comprovar a decisão</p> <p>A análise “ex-post-facto” deve ser evitada</p>

Fonte: Adaptado de KNESCH (1994).

O teste aplicado pelo EPO leva em conta um importante fator: de acordo com o estado da técnica considerado no exame, o problema inicialmente descrito pelo requerente da patente pode ser reformulado. Uma ilustração dessa situação é apresentada na figura 4. Do lado esquerdo, o estado da técnica considerado pelo requerente para a formulação do problema é mais distante da matéria pleiteada. No entanto, durante o exame do pedido de patente, o examinador encontrou um documento do estado da técnica mais próximo, que se sobrepõe à matéria pleiteada

(representação à esquerda). Assim, o problema deve ser reformulado, considerando que o estado da técnica já resolve parte do problema inicial. Quando as características distintivas do pedido apresentam o mesmo efeito técnico descrito no novo estado da técnica encontrado, o novo problema passa a ser, simplesmente, fornecer alternativas ao estado da técnica (EPC, 2013).

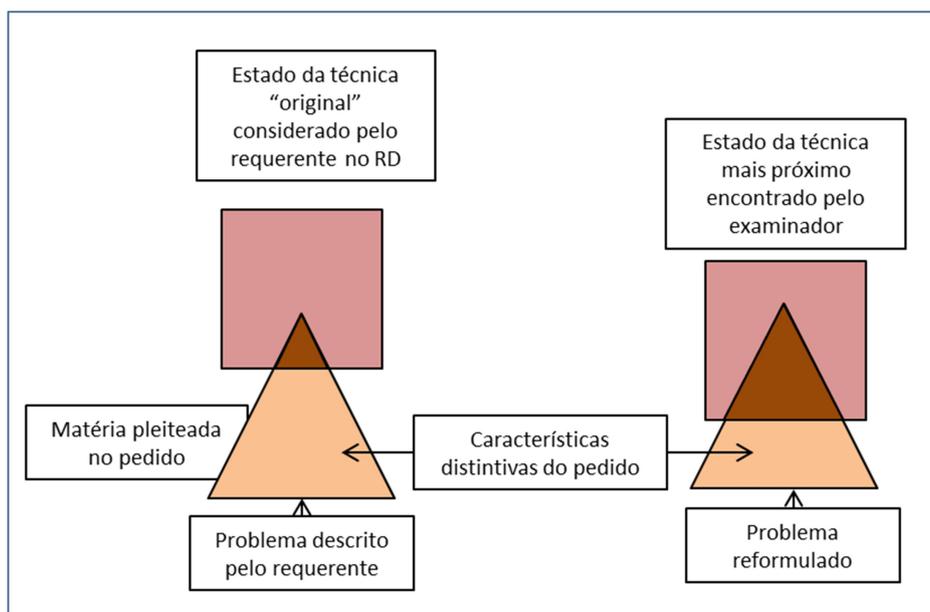


Figura 4 – Reformulação do problema de acordo com o teste “problema-solução” do EPO.
Fonte: Elaboração própria com base na EPC (2013).

Os Estados Unidos já utilizaram diferentes testes para a determinação da obviedade de uma invenção, com diferentes níveis de exigência. Durante mais de 25 anos, aplicaram o chamado teste do ensinamento, sugestão ou motivação (conhecido como TSM e estabelecido pelo Tribunal de Apelação para o Circuito Federal dos Estados Unidos¹⁹) no qual o estado da técnica deve apresentar claramente um ensinamento, sugestão ou motivação para chegar à invenção pleiteada a fim de que a matéria seja considerada óbvia (ABRAMOWICZ e DUFF, 2011). A vantagem do teste TSM é sua objetividade. Conforme o exemplo de Chiang (2007, p. 52):

¹⁹ O Tribunal de Apelação para o Circuito Federal dos Estados Unidos (*Court of Appeals for the Federal Circuit*) foi criado em 1982 e substituiu o Tribunal de Alfândega e Apelações de Patentes dos EUA. O Circuito Federal é o único tribunal de apelação com competência para decidir sobre os direitos de patentes (Henry and Tuner, 2005). No presente trabalho, é citado posteriormente como Circuito Federal.

Se uma invenção é a combinação de A e B em um só pacote, as pessoas podem discordar se a ideia é inventiva ou óbvia. Por outro lado, se a questão legal for transformada em se havia um pedaço de papel que dizia, explicitamente: 'combine A com B em um só pacote', a questão se torna puramente factual e objetiva.

No entanto, o autor discorre que esse nível de especificidade confere ao requerimento o papel que já é exercido pelo requerimento de novidade, e que a atividade inventiva deve servir para casos nos quais não há uma descrição tão direta da invenção no estado da técnica.

Em 2007, no caso *KSR v. Teleflex*, a Suprema Corte americana julgou que o teste TSM diminuía as exigências para a atividade inventiva de tal modo que dificilmente uma invenção seria considerada óbvia (DESMOND, 1992). Em sua decisão, os parâmetros para a determinação da atividade inventiva foram restabelecidos e os princípios da "tentativa óbvia" e da "motivação implícita" foram propostos (KUNIN e BEVERINA, 2007; LEMLEY, 2016). Em decorrência, a determinação elevou o grau de subjetividade na análise da atividade inventiva (CHIANG, 2007). A consequência desta decisão foi uma maior facilidade em comprovar a obviedade das invenções, aumentando o rigor na análise da atividade inventiva no país (PEREIRA e KUNIN, 2015).

A doutrina da tentativa óbvia, no entanto, deixou algumas questões não resolvidas. Conforme ressaltado por Lemley (2016), é necessário distinguir entre objetivos óbvios e maneiras óbvias de se atingir o objetivo. Por exemplo, é óbvio que muitos cientistas tentam curar o câncer. Isso não quer dizer que cientistas saibam como, ou que exista uma maneira óbvia para isso. Por isso, na opinião do autor, a questão do "óbvio tentar" deve ser acompanhada do teste da expectativa de sucesso (*reasonable expectation of success*), quando o técnico no assunto pode prever que, aplicando os ensinamentos do estado da técnica, irá chegar à invenção desejada (BARTON, 2003).

Em *Graham v. John Deere*, a corte americana também estipulou três passos para a determinação da atividade inventiva: identificar qual o estado da técnica, identificar as diferenças entre a matéria pleiteada e o estado da técnica e determinar se a matéria pleiteada seria óbvia para o técnico no assunto (FENTON, 1980).

Os escritórios de patentes buscam dividir a questão da obviedade em componentes mais simples, com o objetivo de sistematizar a decisão por parte dos examinadores e diminuir a subjetividade. No entanto, em todos os testes o

examinador se depara com a pergunta final e mais importante: “o que é óbvio?”. Conforme dito por Graham apud Mandel (2008, p. 67):

Identificar as diferenças entre as reivindicações da patente examinada e o estado da técnica é uma coisa. Determinar a quantidade de inventividade que um técnico no assunto precisaria para construir a ligação entre essas diferenças, e se essa quantidade satisfaz o limiar de inventividade, são questões diferentes.

Para auxiliar nessa resposta, muitos países descrevem indicadores da presença de atividade inventiva que devem ser levados em consideração durante o exame (WIPO, 2015, 2018b). Nos Estados Unidos, esses indicadores são conhecidos como Fatores de Graham ou considerações secundárias (KITCH, 1966; WHELAN, 1987):

- a) A invenção resolve um problema muito antigo do estado da técnica;
- b) Outros pesquisadores buscaram a solução para o problema, sem sucesso;
- c) A invenção possui sucesso comercial ou importância econômica significativa;
- d) O conhecimento do estado da técnica levaria o técnico no assunto na direção contrária do desenvolvimento do objeto pleiteado;
- e) A invenção pleiteada apresenta um efeito técnico inesperado.

Mandel (2008) discute que esses fatores são importantes, pois ajudam a determinar o nível de inventividade necessário para a determinação da atividade inventiva. Por exemplo, no caso no qual outros pesquisadores buscaram solução para o mesmo problema, é possível assumir que o conhecimento geral do estado da técnica somado ao estado da técnica específico não é suficiente para o desenvolvimento da invenção sem atividade inventiva. Ou seja, somente com a solução não óbvia e inventiva proposta pela invenção o problema pôde ser finalmente resolvido. O autor ressalta, no entanto, a dificuldade de se comprovar essa situação, que exige evidências indicando a tentativa de técnicos capacitados munidos de tempo e recursos suficientes.

Desses fatores, aquele que aparece com maior frequência na análise da atividade inventiva é o efeito técnico inesperado (ou efeito não óbvio) (LEMLEY, 2016). Quando a invenção pleiteada apresenta um efeito que não poderia ser previsto pelo técnico no assunto com base nos ensinamentos do estado da técnica, entende-se que a invenção não decorre de maneira óbvia e, portanto, possui

atividade inventiva. Dessa forma, o fator contribui para incentivar inovações que possuem baixa expectativa de sucesso (ABRAMOWICZ E DUFF, 2011).

Por exemplo, podemos considerar um pedido de patente que descreve a adição de um excipiente X em uma composição farmacêutica Y já conhecida. O estado da técnica indica que o excipiente X aumenta a solubilidade de composições em geral (não havendo menção à composição Y), em uma faixa de 20-30%. Entretanto, na invenção pleiteada, observou-se que a adição de X provocou um aumento de 50% da solubilidade da composição Y. Esse efeito não poderia ser previsto pelo técnico no assunto - que estaria esperando um aumento de 20-30% - e indica que a invenção não é óbvia e, portanto, possui atividade inventiva.

Na determinação do efeito não esperado, três questões são cruciais:

a) o efeito deve ser resultado das características distintivas da matéria: Conforme a maioria dos testes de obviedade, uma vez identificada as diferenças entre o objeto pleiteado e o estado da técnica deve-se determinar se essa diferença é óbvia. Se um efeito técnico inesperado pode ser atribuído à essa diferença, isso é um indício de atividade inventiva;

b) o efeito deve ser provado para todo o escopo pleiteado: uma vez que o efeito não é esperado pelo técnico no assunto, a extrapolação de tais efeitos deve ser avaliada com cuidado;

c) o efeito deve estar relacionado com o problema técnico inicialmente descrito no pedido: Segundo as diretrizes do INPI, os efeitos técnicos da invenção podem ser apresentados após o início do exame técnico, desde que tais efeitos sejam inerente à matéria inicialmente revelada. Ou seja, o efeito técnico ora alegado deve estar descrito no RD depositado no depósito, ainda que forma não quantitativa. Consequentemente, o efeito inesperado deve estar relacionado com o problema do estado da técnica que a invenção procura resolver. Aqui é importante diferenciar o efeito inesperado do efeito bônus. Voltando ao exemplo acima, o objetivo da invenção é prover composições com solubilidade melhorada e a solução proposta é a adição do excipiente X. Nesse caso, o efeito bônus seria qualquer efeito não relacionado com a solubilidade, por exemplo, a observação de que a composição da invenção possui melhora no paladar. O efeito bônus (ainda que inesperado) não confere atividade inventiva à invenção quando a solução *per si* é óbvia (WIPO, 2018b).

De fato, Lemley (2016) discute que o efeito inesperado nem sempre deve ser considerado motivo suficiente para a aferição da atividade inventiva, quando o objeto proposto é resultado de uma tentativa óbvia com expectativa de sucesso. Na visão do autor, o fato de uma invenção produzir efeitos inesperados não possui importância quando o técnico no assunto iria produzi-la qualquer forma. Aqui, o autor leva em conta a definição de atividade inventiva defendida por Abramowicz e Duff²⁰ (2011), de que o papel da atividade inventiva é privilegiar apenas as invenções que não ocorreriam sem patentes. No entanto, em outros casos, o autor afirma que o efeito inesperado deve se sobrepôr ao teste de tentativa óbvia: Quando existem muitas opções a serem tentadas, o efeito inesperado do caminho seguido é utilizado como evidência de que a expectativa de sucesso não era a mesma para todas as opções. Em adição, o autor ressalta que, no caso de combinações e seus efeitos sinérgicos inesperados, os tribunais americanos têm colocado a doutrina do efeito inesperado acima da tentativa óbvia. De fato, em 2007, no caso *Takeda Chem. Indus. v. Alphafarm Pty*, o Circuito Federal discorreu que “qualquer indício de obviedade foi refutado pelos efeitos inesperados do produto” (ABRAMOWICZ E DUFF, 2011).

Os efeitos inesperados também são o principal método utilizado pelos requerentes para superar as objeções de falta de atividade inventiva *prima facie*²¹. De acordo com a regra de Hass-Henze, aplicada nos Estados Unidos, quando o examinador cita um estado da técnica suficientemente próximo do objeto pleiteado, a responsabilidade de comprovar a inventividade, apresentando argumentos ou dados, passa para o requerente. Dhulap e Kulkarni (2018) demonstraram que, na área farmacêutica, o principal argumento utilizado pelos requerentes foi a presença de efeitos não esperados dos objetos pleiteados, acompanhados de dados demonstrando que os mesmos efeitos não são observados no estado da técnica mais próximo.

Em levantamento realizado em 2015, a OMPI listou algumas causas de falta de atividade inventiva que são observadas na maioria dos países:

²⁰ Os autores utilizam a doutrina estabelecida em *Grahan v. John Deere* para fundamentar suas opiniões.

²¹ *Prima facie*, “a primeira vista” em latim, é um termo utilizado em direito, que significa que existe evidência suficiente no exame inicial, e é muito utilizado nos exames técnicos do USPTO.

- a) simples substituição de um elemento conhecido por outro para obter resultados previsíveis;
- b) substituição de material por outro com efeito análogo;
- c) uso de técnica conhecida em produtos similares;
- d) extrapolações de tamanho, forma e proporção, sem nenhum efeito inesperado; e
- e) seleção a partir de um número de possibilidades alternativas, sem nenhum efeito inesperado.

Para uma adequada avaliação da atividade inventiva, é imprescindível que a obviedade da invenção seja analisada considerando a data da invenção e não a data do exame do pedido de patente. Ou seja, o examinador deve ter o cuidado de separar o que é o conhecimento geral disponível na época em que a invenção foi concebida e o conhecimento disponível atualmente. Isso é particularmente complicado em países nos quais existe um grande período entre o depósito do pedido da patente e o exame técnico. Ademais, existe uma tendência de, olhando retrospectivamente, considerar óbvio o que já está resolvido. Ou seja, tendo visto como o inventor resolveu determinado problema, se torna trivial utilizar tal solução como guia para juntar documentos do estado da técnica e concluir que a invenção é óbvia. Esse tipo de avaliação é chamado de análise *ex-post-facto* ou *hindsight* e deve ser evitada durante o exame da atividade inventiva (EISENBERG, 2008; WIPO, 2018a).

2.2 ATIVIDADE INVENTIVA E SUFICIÊNCIA DESCRITIVA

Para cumprir seu papel social, uma das características primordiais da patente é a descrição exata da tecnologia, de uma maneira que a mesma possa ser reproduzida por terceiros posteriormente. Essa descrição exata da matéria pleiteada é chamada de suficiência descritiva do pedido de patente e está prevista no artigo 24 da LPI, que dispõe que o requerente deve apresentar no relatório descritivo do pedido de patente, todas as informações necessárias para a execução da invenção. Caso não o faça, a nulidade da patente é declarada administrativamente (artigo 50 da LPI), ainda que a invenção preencha todos os requisitos de patenteabilidade do

artigo 8º da LPI. A suficiência descritiva também é listada como uma das condições para os requerentes de patentes no Acordo TRIPS (artigo 29). Nos termos do artigo 24 da LPI:

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

A suficiência descritiva é determinada tendo como base o técnico no assunto, de modo que as informações constantes no RD devem ser suficientes para uma pessoa com conhecimentos competentes no campo tecnológico particular da invenção, considerando todas as informações disponíveis no estado da técnica, na época do depósito. Ou seja, a descrição do RD não precisa incluir todos os fundamentos teóricos e os conhecimentos gerais da área em questão, já que a descrição é dirigida ao técnico no assunto e não ao indivíduo comum (BARBOSA, 2003; INPI, 2013). Para garantir a descrição suficiente do objeto, podem ser utilizados desenhos, descrições, exemplos, testes ou qualquer outro artifício capaz de fornecer as informações necessárias à reprodução da matéria. A extrapolação dos dados fornecidos no RD é permitida e determinada pela capacidade do técnico no assunto e pelos conhecimentos disponíveis no estado da técnica na época do depósito (por exemplo, um processo que foi descrito na temperatura de 100°C pode ser extrapolado para uma faixa de temperatura), de modo que o escopo de proteção deve ser igual à matéria suficientemente descrita para o técnico no assunto.

De acordo com as diretrizes do INPI, “a definição do técnico no assunto, para efeitos de atividade inventiva, é a mesma para fins de avaliação de suficiência descritiva” (INPI, 2016, item 5.4). Portanto, é de extrema importância que o nível de conhecimento do técnico no assunto seja nivelado para a análise dos dois parâmetros.

Os estudos de Burk e Lemley (2002) ilustram como a determinação dos níveis de competência do técnico no assunto influencia a determinação da atividade inventiva e do escopo de proteção em diferentes campos tecnológicos. Os autores demonstraram que, nos Estados Unidos, nos anos 2000, o rigor aplicado na análise da atividade inventiva era muito distinto para patentes dos campos da biotecnologia e programas de computador. Isso porque o técnico no assunto considerado nas

análises das patentes de programas de computador possuía grande conhecimento técnico, enquanto o técnico no assunto na análise de patentes de biotecnologia era considerado pouco conhecedor da arte. Daí resultou um grande número de patentes de biotecnologia, com o escopo muito restrito e um número restrito de patentes de programas de computador mais amplas (Quadro 4).

Quadro 4 – Consequências das capacidades do técnico no assunto na análise dos pedidos de biotecnologia e programas de computador nos Estados Unidos nos anos 2000

Campo tecnológico	Técnico no assunto	Consequência no número de patentes concedidas	Consequência no escopo das patentes concedidas
Programas de computador	Alto conhecimento técnico	Como o técnico no assunto possui alto conhecimento técnico, a maioria das patentes é considerada óbvia. Portanto, poucas patentes são concedidas.	Como o técnico no assunto possui grande conhecimento técnico, os ensinamentos descritos no RD podem ser mais facilmente extrapolados, resultando em patentes com maiores escopos de proteção.
Biotecnologia	Baixo conhecimento técnico	Como o técnico no assunto possui baixo conhecimento técnico, dificilmente uma matéria é considerada óbvia, resultando em um grande número de patentes concedidas.	Com baixo conhecimento técnico, o técnico no assunto necessita de maior descrição no RD, e as patentes concedidas são baseadas nas revelações específicas do RD, diminuindo o escopo concedido.

Fonte: Adaptado de BURK e LEMLEY (2002).

2.3 A IMPORTÂNCIA DO REQUISITO DA ATIVIDADE INVENTIVA

De acordo com Scotchmer (1991), as invenções são, em grande parte, derivadas (em diferentes níveis) de invenções anteriores. Assim, a atividade inventiva é a forma de garantir que a proteção patentária seja concedida apenas a tecnologias que ultrapassem a barreira da trivialidade, de modo a evitar a situação na qual melhoramentos secundários de uma tecnologia existente possam substituir uma patente anterior (que revela primeiramente tal tecnologia) e privar o detentor da primeira patente de seus benefícios (GREEN e SCOTCHMER, 1995).

Além de proteger os inventores, a atividade inventiva protege os interesses da sociedade, garantindo o balanço adequado entre promover e recompensar invenções verdadeiras e, por outro lado, evitar concessões de usos exclusivos do objeto das patentes para invenções sem mérito, que contribuem muito pouco para o avanço tecnológico, o que é economicamente indesejável (ATKINSON e JONES, 2011).

Conforme discutido anteriormente, é possível imaginar o sistema de patentes como uma balança, na qual a recompensa ao inventor (e, portanto, incentivo para que continue inovando) e os custos sociais se encontram em lados opostos. Alcançar o equilíbrio ideal para essa balança é essencial para o desenvolvimento dos países.

Os principais fatores capazes de desequilibrar os pratos dessa balança são o tempo de duração das patentes e o escopo de proteção, e também o rigor aplicado pelos escritórios de patente na análise da atividade inventiva (DIJK, 1996). O tempo de duração das patentes é determinado por lei, de modo que seria um parâmetro, a princípio, fixo²². No entanto Nordhaus apud Scherer (1972) apresentou propostas a respeito da duração ideal das patentes. Na literatura, é possível encontrar uma rica discussão a respeito de como o escopo de proteção pode ser manipulado de maneira a atingir os objetivos desejados com o sistema de patentes (KITCH, 1977; KLEMPERER, 1990; GILBERT e SHAPIRO, 1990; DENICOLO, 1996; NOVELLI, 2015). De maneira geral, patentes concedidas com um escopo muito amplo garantem maior retorno aos inventores, mas aumentam as perdas para a sociedade (GILBERT e SHAPIRO, 1990), enquanto patentes com escopo reduzido incentivam melhoramentos da invenção original (KLEMPERER, 1990; MERGES e NELSON, 1990). Isso ocorre por que quando o escopo de proteção é pequeno, muitos produtos derivados ou de segunda geração poderão ser comercializados e (em alguns casos) patenteados sem infringir a patente original (SCOTCHMER, 1991).

Considerando o “espaço inventivo” como aquele que contém todas as invenções criadas e as que ainda serão criadas pelo homem, é possível imaginar que cada invenção ocupa certa área nesse espaço. O escopo de proteção, portanto, corresponde a uma área adicional ao invento, para a qual o requerente pleiteia

²² No entanto, alguns autores diferenciam a duração legal da patente da chamada “vida econômica da patente”, que é determinada pelo tempo no qual a patente fornece benefícios econômicos aos detentores (HUNT, 1999).

proteção (GILBERT e SHAPIRO, 1990; KLEMPERER, 1990; NOVELI, 2015). Na figura 5 está representado o espaço inventivo e como o escopo de proteção pode impactar na inovação e no mercado. A estrela representa uma invenção, a qual foi patenteada e possui um escopo de proteção do tamanho do círculo ao seu redor. Quando o escopo de proteção é amplo (Figura 5A), um melhoramento da primeira invenção (representado por X) irá infringir a patente da primeira invenção. No entanto, em um cenário como o da figura 5B, onde o escopo de proteção é menor, o melhoramento poderá ser produzido e comercializado sem infringir a patente original. Dessa forma, além de possibilitar competição entre produtos e, conseqüentemente, diminuição dos preços, o cenário na figura 5B incentiva os competidores a investir em pesquisa e desenvolvimento para criar produtos alternativos ao produto original patentado (GILBERT e SHAPIRO, 1990).

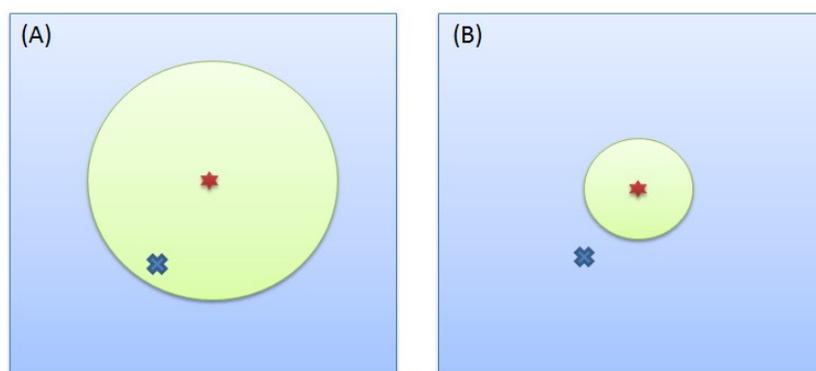


Figura 5 - O espaço inventivo e o escopo de proteção.

Estrela representa uma invenção, X representa um melhoramento da primeira invenção e o círculo ao redor da estrela representa o escopo de proteção da invenção estrela.

Fonte: Adaptada de GILBERT e SHAPIRO (1990).

Apesar de menos discutida na literatura, a atividade inventiva também constitui um fator importante no equilíbrio dos pratos da balança do sistema. Dijk (1996) utiliza o termo “altura da patente” para definir o rigor utilizado pelos examinadores de patentes nos requerimentos de atividade inventiva. Segundo o autor, a altura representa o nível de proteção de uma patente contra o patenteamento de melhorias realizadas por concorrentes. É apresentada uma discussão interessante a respeito das diferenças do significado do escopo de

proteção (abrangência das reivindicações) e altura da patente (no caso, o rigor utilizado para determinar a atividade inventiva) na proteção patentária (Quadro 5).

Quadro 5 – Diferenças entre abrangência e altura das patentes

Abrangência de proteção (escopo de proteção)	Protege a patente contra cópias dos concorrentes	O concorrente necessita de um nível baixo de tecnologia e pesquisa para chegar ao produto copiado	O produto do concorrente não é passível de proteção patentária
Altura	Protege a patente contra melhorias subsequentes e sua substituição	O concorrente necessita de mais investimento em pesquisa e desenvolvimento, já que para realizar uma melhoria, é preciso gerar conhecimento ²³	O produto do concorrente pode ser protegido por patente

Fonte: DIJK (1996).

Tomando como base a representação do espaço inventivo de Gilbert e Shapiro (1990) e as considerações de Dijk (1996), propõe-se uma representação gráfica de como a atividade inventiva também pode impactar o espaço inventivo e as oportunidades de inovação (Figura 6).

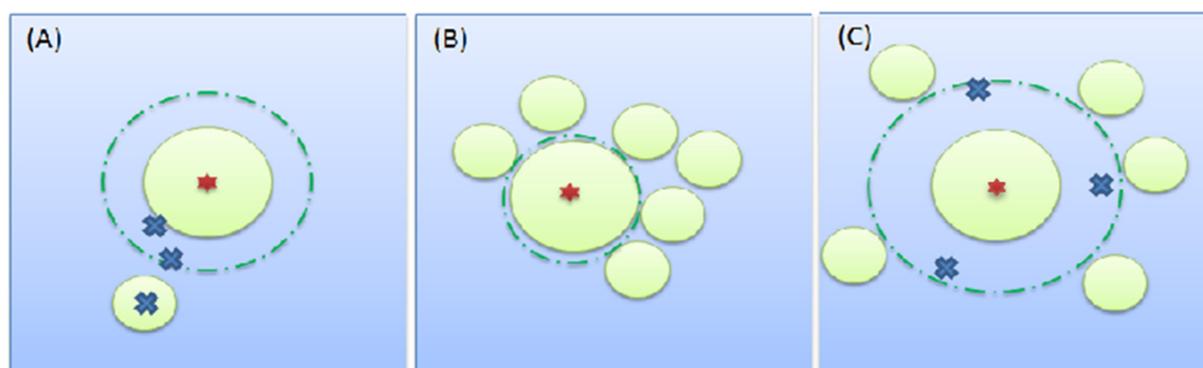


Figura 6 – O espaço inventivo e a atividade inventiva.

Estrela representa uma invenção, X representa um melhoramento da primeira invenção, o círculo contínuo representa o escopo de proteção da invenção estrela e o círculo pontilhado representa a matéria considerada óbvia ou evidente em relação à invenção estrela.

Fonte: Elaboração própria.

De volta à representação do espaço inventivo, considera-se que, tendo como base as informações divulgadas na patente, os competidores desenvolvem uma

²³ Dijk ressalta que, muitas vezes, as melhorias são realizadas pelo próprio detentor da primeira patente.

série de melhorias (Figura 6A, representadas por X). As melhorias mais próximas da patente original são muito parecidas com a primeira invenção, de modo que são consideradas óbvias. Por não possuírem atividade inventiva, tais invenções não são patenteadas, mas podem ser produzidas e entrar no mercado (não estão sendo consideradas possíveis ações de *infringement*). No entanto, em determinado momento, uma dessas melhorias difere da invenção original de tal modo que é considerada inventiva e passível de proteção por patente. Como consequência, tem-se, ao redor de cada patente, uma área do espaço inventivo (Figura 6A, representada pelo círculo pontilhado), dentro da qual a matéria é considerada óbvia ou evidente quando a invenção original é considerada como estado da técnica mais próximo.

Dentro da representação proposta, fica claro como o rigor na análise do requerimento de atividade inventiva pode impactar no espaço inventivo, nas oportunidades de mercado e incentivo à inovação. Na figura 6B vê-se um cenário no qual há uma menor rigidez na análise da atividade inventiva e pequenos melhoramentos da matéria original são patenteados. Idealmente, esse cenário incentiva a divisão do mercado entre o primeiro inovador e o inovador seguidor, uma vez que há incentivos, na forma de patentes, para a realização de melhorias. Mas, na verdade, isso só ocorre quando o primeiro inovador e os seus seguidores possuem os mesmos níveis de capacidade. Nos casos onde o inovador seguidor possui menor acesso à tecnologia e capital, os melhoramentos são, em sua grande maioria, realizados pelo próprio detentor da patente original, resultando na captação de todo o poder de mercado e possibilitando a extensão do privilégio para além da patente original (CORREA, 2008).

No cenário apresentado na figura 6C é aplicado um grande rigor na análise do requisito da atividade inventiva dos pedidos de patente. O resultado é um grande espaço inventivo anexo à invenção original que impede a proteção e, portanto, pode ser explorado pelos competidores. No entanto, o esforço realizado pelos competidores para realizar melhorias que caíam dentro dessa faixa não será recompensado na forma de patentes.

O aumento do rigor na análise da atividade inventiva apresenta duas consequências. A curto prazo, observa-se uma menor probabilidade de uma invenção ser patenteadas, o que, em geral, diminui o incentivo para inovar. No entanto, a longo prazo, as consequências são positivas tanto para as empresas

inovadoras quanto para a sociedade. Segundo Hunt (1999), o aumento dos requisitos da atividade inventiva aumenta o valor das patentes concedidas, pois as invenções não seriam facilmente substituídas, o que aumenta o tempo no qual os produtos patenteados geram benefícios para as empresas. Outra vantagem relatada por O'Donoghue (1998) é que o aumento do nível de exigência induz as empresas a buscarem projetos e tecnologias mais ambiciosos. Ao encorajar as empresas a investirem em tecnologias que representam um verdadeiro avanço para a sociedade, as patentes cumprem o seu papel de maneira mais satisfatória. Entende-se que pequenos melhoramentos de uma tecnologia já bem sucedida possuem maior certeza de retorno e, portanto, aconteceriam mesmo sem o incentivo das patentes (MERGES, 1992; LUNNEY e JOHNSON, 2012). Nesse sentido, Abramowicz e Duff (2011) resumem o discutido, a atividade inventiva fornece uma explicação da razão pela qual a sociedade deve negar a concessão de algumas patentes. Se a inovação iria acontecer mesmo sem a proteção por patentes, negar o privilégio não causa qualquer custo à sociedade (já que a invenção iria ocorrer de qualquer forma) e previne das conhecidas consequências negativas do sistema de patentes. Desse modo, na opinião dos autores, a atividade inventiva eliminaria o tão discutido conflito entre as vantagens e desvantagens do sistema de patentes²⁴.

Ainda, de acordo com Hunt (1999), o valor ideal para o rigor aplicado difere para cada tipo de tecnologia. Ao aumentar o rigor da atividade inventiva em áreas com poucas invenções, o efeito negativo (menor quantidade de patentes concedidas) tende a ser maior do que o efeito positivo (aumento do valor das patentes), pois com requerimentos para a atividade inventiva maiores, há uma menor disposição das firmas em inovar. Por outro lado, em indústrias que apresentam maior intensidade em novas tecnologias, o aumento dos requerimentos necessários para o patenteamento tende a incentivar a inovação (O'DONOGHUE, 1998; HUNT, 1999; ENCAOUA et al., 2006).

Por outro lado, ao se conceder patentes com baixo rigor na análise do requisito da atividade inventiva, o que se observa é o fornecimento de um “prêmio” maior do que o inventor de fato merece por determinada “invenção pequena”, o que

²⁴ Para isso, os autores defendem que o teste ideal para a determinação da atividade inventiva é o da tentativa óbvia: se o estado da técnica fornece motivação para testar a invenção, a matéria não é inventiva. Ou seja, a motivação para a invenção não deve ser fornecida pelo estado da técnica, e sim pela expectativa de receber o privilégio da patente.

é prejudicial para a sociedade (MERGES e NELSON, 1990). Em um cenário onde essas pequenas invenções são patenteadas, ao invés de incentivar a inovação, estimula-se, apenas, o patenteamento (PACKIN, 2006).

O desafio permanece em recompensar de maneira adequada o “primeiro” inventor de uma tecnologia, a qual fornece uma base para as demais invenções, assim como recompensar de maneira adequada os inventores subsequentes por seus melhoramentos (STOTCHMER, 1991). A atividade inventiva influencia diretamente o espaço inventivo e as oportunidades de inovação. Desse modo, a definição do nível ideal de rigor aplicado em sua análise deve levar em consideração os impactos no sistema de patentes e no sistema de inovação.

2.4 A ATIVIDADE INVENTIVA E A QUALIDADE DAS PATENTES

Nos anos 2000, alguns países (principalmente os mais desenvolvidos) iniciaram uma diminuição do rigor na concessão de patentes, reduzindo os requerimentos para aferição de novidade e atividade inventiva, seguindo um pensamento de que “quanto mais patentes, melhor” e uma tendência de aumento do escopo de proteção, seguindo a ideia de que “patentes mais amplas são mais fortes” (ENCAOUA et al., 2006). Nesse período, as discussões acerca de mudanças no sistema ocorreram no sentido de aumentar a proteção fornecida pelas patentes (KORTUM e LERNER, 1999; CORIAT e ORSI, 2002). Essa política encontra suporte na ideia de que as patentes promovem um incentivo à inovação e, portanto, o aumento do seu “poder” resultaria em aumento do crescimento econômico (GALLINI, 2002).

O resultado dessa corrente foi um aumento do número de patentes concedidas (GALLINI, 2002; HALL, 2005). No entanto, esse aumento não foi, necessariamente, acompanhado de um aumento do desenvolvimento tecnológico global. Em estudo realizado em 2006, Blind e colaboradores demonstraram que, apesar do número de depósitos de patentes ter dobrado nos anos 90, o investimento em pesquisa e desenvolvimento aumentou de maneira discreta no mesmo período. Outra evidência já havia sido apontada pelos mesmos autores em 2004: o aumento do número de patentes foi acompanhado de uma concentração dos depósitos por

grandes empresas, que aumentaram o número dos depósitos sem, no entanto, aumentar os investimentos em pesquisa.

Por esses motivos, a qualidade dessas patentes vem sendo questionada por diversos autores. Uma patente de baixa qualidade é aquela que não deveria ter sido concedida, pois não atende aos critérios de patenteabilidade, seja porque é muito ampla ou porque não divulga o material tecnológico de maneira satisfatória (FTC, 2003). Um grande número de patentes com conteúdo questionável aumenta os gastos com *infringement* e ações judiciais (GALLINI, 2002). Além disso, esses fatores levam ao aumento dos custos de transação, resultando na diminuição do incentivo à inovação, diminuição de transações com bases em patentes e gerando altos custos ao consumidor (MERGES, 1999; THOMAS, 2001). Patentes com qualidade questionável também prejudicam a competição no mercado e o desenvolvimento da indústria.

Em 1885, George Selden obteve uma patente com uma reivindicação tão ampla que “literalmente compreendia a maioria dos automóveis já produzidos”. No entanto, a invenção básica do pedido – colocar um motor a gasolina no chassi para fabricar um carro – era tão óbvia que a maioria das pessoas em todo o mundo pensou nisso de maneira independente assim que os mais primitivos motores a gasolina foram desenvolvidos. A associação que licenciou a patente de Selden ganhou centenas de milhares de dólares em royalties – aumentando o custo e reduzindo a produção de automóveis – até que Henry Ford e outros questionaram a patente, e as reivindicações foram restringidas judicialmente em 1911 (MERGES e DUFFY apud FTC, 2003, p.3, em tradução livre).

Hall (2005) discute que o aumento do número de patentes também pode estar relacionado à estratégia de algumas firmas, especialmente em indústrias com produtos complexos (que reúnem uma série de tecnologias dentro de um mesmo produto, como telefones celulares), que buscam aumentar seus portfólios, mesmo que com patentes de baixa qualidade. Muitas empresas não possuem interesse em fabricar os produtos relacionados a tais patentes e, sim, fazer um bloqueio do mercado, restringindo seus competidores e aumentando a necessidade de licenciamentos. Esse tipo de estratégia é conhecida como uso defensivo de patentes, cujo objetivo é impedir a entrada de novos concorrentes no mercado (SILVA, 2012). Quando um competidor decide se introduzir ou continuar em áreas bloqueadas por patentes, assume o risco de litígio com o detentor das patentes, o

que pode ser custoso e atrasar a produção. Da mesma forma, se optar por um licenciamento, ocorre um aumento injustificável dos custos da inovação incremental e desenvolvimento comercial, o que pode inviabilizar a concorrência (FTC, 2003). De fato, conforme destacado por Correia (2007), patentes de baixa qualidade, concedidas com baixos requerimentos de atividade inventiva, são prejudiciais, pois podem conferir poder de bloqueio de áreas inteiras do desenvolvimento científico sem, no entanto, promover qualquer benefício à sociedade.

O aumento do número de patentes de baixa qualidade é especialmente prejudicial à inovação incremental, pois o bloqueio dos mercados com patentes aumenta os custos com inovação dos inovadores seguidores (Hall, 2007). Assim, em países e/ou indústrias onde as inovações sequenciais prevalecem, ou seja, quando a inovação está centrada em aprimoramentos de invenções anteriores, os direitos exclusivos fornecidos pelas patentes podem prejudicar o avanço tecnológico (BESSEN e MASKIN, 2002).

Essa preocupação é ainda maior nos países em desenvolvimento, onde a inovação ocorre com base em imitação ou pequenos melhoramentos de invenções anteriores. Nesses países, o aumento do número de patentes de baixa qualidade se apresenta como uma grande barreira à inovação nacional e ao desenvolvimento da indústria (BESSEN e MASKIN, 2002).

Estudos empíricos considerando diferentes indústrias não são conclusivos ao demonstrar uma relação linear entre o aumento da proteção patentária e o crescimento econômico em países em desenvolvimento (GALLINI, 2002; FALVEY et al., 2006; KIM et al., 2012). Em um estudo realizado em 2015, Sweet e Maggio demonstraram que países em desenvolvimento apresentam um efeito negativo no crescimento quando os direitos de propriedade industrial são mais fortes, uma vez que não são capazes de superar os efeitos negativos do sistema de patentes.

Frente aos pontos negativos relacionados à concessão desenfreada de patentes com baixo conteúdo tecnológico e à falta de evidências claras da correlação entre fortalecimento da proteção patentária e crescimento econômico, diversos autores defendem que os escritórios de patentes devem conceder patentes apenas quando estas apresentarem qualidade tecnológica suficiente, o que está intimamente ligado ao rigor na análise dos requisitos de patenteabilidade, em especial a atividade inventiva (CORREA, 2000; REITZING, 2005; BURKE e REITZING, 2007).

Em 2007, como resposta ao aumento do número e à diminuição da qualidade das patentes concedidas, o caso *KSR v. Teleflex* foi um importante passo para o aumento no rigor na análise da atividade inventiva de patentes nos Estados Unidos (EISENBERG, 2008).

Autores como Duffy (2004) e Abramowicz e Duff (2011) também demonstraram preocupação com o aumento do número de patentes. Para os autores, o sistema de patentes deve ser modulado não para produzir mais inovação, mas sim para produzir inovações antes do que elas seriam naturalmente produzidas. Assim, o benefício para a sociedade é maior, pois as inovações entrariam em domínio público antes.

A análise da atividade inventiva nos pedidos tem influência direta na quantidade e na qualidade das patentes concedidas, além de impactar nas possibilidades de pesquisa, desenvolvimento e inovação, em especial inovações incrementais. Dessa forma, a atividade inventiva pode ser utilizada como um instrumento para modulação do sistema de patentes de acordo com os interesses estratégicos do país.

2.5 ATIVIDADE INVENTIVA EM PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO

A normalização de parâmetros para a proteção da PI estabelecida em TRIPS gerou controvérsias, em especial devido ao fato de que países desenvolvidos e em desenvolvimento deveriam seguir as mesmas regras. O argumento foi que países em diferentes estágios de desenvolvimento não iriam se beneficiar da mesma forma do aumento dos direitos de propriedade intelectual estabelecidos em TRIPS (HALL, 2007).

Na prática, a inovação é altamente concentrada em um pequeno número de países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento, a inovação (quando existe) é em grande parte baseada em imitação e pequenas melhorias (FALVEY et al., 2006). Desse modo, conforme demonstrado por Grossman e Lai (2004), apenas os países mais desenvolvidos obtêm maiores benefícios quando os direitos de PI são aumentados. No caso de países em desenvolvimento a utilização de critérios brandos para a determinação da atividade inventiva (resultando no aumento dos

direitos de PI) tem impactos negativos na inovação, em especial a inovação incremental, com o bloqueio do espaço inventivo por invenções protegidas de indústrias estrangeiras.

Por outro lado, a adoção de parâmetros rígidos na análise da atividade inventiva pode impedir a proteção de pequenas inovações desenvolvidas por locais. Essa preocupação é particularmente importante para países (e áreas) dominados por indústrias estrangeiras em termos de patenteamento, mas que possuem uma indústria nacional engajada em atividades de P&D (ainda que pouco expressiva) (CORREA, 2008). Com altos requerimentos para a aferição da atividade inventiva, a indústria nacional dificilmente terá seu esforço inovativo recompensado na forma de patentes. No entanto, conforme ressaltado por diversos autores, as patentes não são a única forma de apropriação da PI, e, em muitos casos, não são sequer a forma mais adequada (LEVIN et al., 1987; BOLDRIN e LEVINE, 2002; ANTON e YAO, 2004; ENCAOUA et al., 2006; ARCHIBUGI e FILIPPETTI, 2013).

Em teoria, na ausência de patentes, todas as firmas poderiam disputar o mercado e investir em P&D. No entanto, essa teoria só se aplica quando a indústria nacional está suficientemente desenvolvida para produzir e comercializar os produtos. Em casos onde a indústria nacional não está apta sequer a imitar as tecnologias, a presença ou não de patentes parece não possuir tanta importância (BESSEN e MASKIN, 2002).

Ainda, um ponto importante ressaltado por alguns autores é que o fortalecimento dos direitos de PI em países em desenvolvimento incentiva a entrada de multinacionais, gerando uma série de efeitos de *spillovers* positivos como o aumento da transferência de tecnologia e a capacitação de fornecedores e de mão de obra local (JAVORCIK, 2004; BRANSTETTER et al., 2006; POOLE, 2012). Em estudo realizado em 1994, Mansfield demonstrou que empresas americanas, especialmente as indústrias química e farmacêutica, limitam os investimentos diretos em países nos quais os direitos de PI são muito fracos. No entanto, de acordo com Malavota (2011), a decisão de uma empresa sobre entrar ou não em um país não é baseada somente em direitos de PI, leva em consideração outros fatores econômicos, como tamanho de mercado e capacitação da mão de obra.

Em trabalho divulgado em 2000, Correa sugere que os países em desenvolvimento podem, respeitando as obrigações dos tratados internacionais, optar por diferentes níveis de proteção em diferentes áreas tecnológicas, de acordo

com sua posição competitiva e necessidade de investimento estrangeiro. Desse modo, a definição do melhor design de direitos de PI deve ser realizada à luz das características específicas dos países, considerando o mercado e as capacidades inovadoras das empresas nacionais. A determinação das melhores políticas requer estudos profundos, mas está claro que a atividade inventiva pode ser um instrumento poderoso para a colocação dessas políticas em prática. Ademais, para o sistema de patentes evoluir e acompanhar as necessidades da sociedade, os padrões de atividade inventiva devem ser revistos periodicamente (MERRIL et al., 2004).

3 PATENTES DE COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA

3.1 PATENTES FARMACÊUTICAS

Na indústria farmacêutica, o incentivo das patentes é relevante para a inovação (ALBUQUERQUE, 2000; PRIDE, 2016). Em seu estudo pioneiro publicado em 1986, Mansfield demonstrou que 60% das invenções na área não aconteceriam na ausência da proteção patentária. Um ano depois, os resultados obtidos por Levin e colaboradores (1987) corroboraram as conclusões de Mansfield, demonstrando que na indústria farmacêutica as patentes representam o melhor método de proteção dos retornos em inovação. Isso ocorre devido a alguns fatores. Em primeiro lugar, porque as moléculas ativas podem ser facilmente copiadas, com ou sem as informações contidas nas patentes. Considerando ainda que os medicamentos necessitam de testes pré-clínicos e clínicos para entrarem no mercado, a manutenção do sigilo na área farmacêutica é virtualmente impossível (REIS et al., 2004). Além, disso, a novidade de uma molécula pode ser mais facilmente comprovada do que a novidade de complexos sistemas mecânicos, o que gera maior segurança jurídica no caso de ações de *infringment* (LEVIN, 1987). Chen e Chang (2010) demonstraram, também, que as empresas farmacêuticas com maior valor de mercado são aquelas que possuem maior quantidade de patentes em seus portfólios.

A indústria farmacêutica possui características que aumentam muito o seu custo em P&D. Devido a sua importante ligação com a saúde, a área farmacêutica possui legislações sanitárias com exigências que visam garantir a qualidade e segurança dos medicamentos antes de sua comercialização. Por esse motivo (além de outros inerentes à pesquisa), o tempo transcorrido entre o desenvolvimento de uma nova molécula e o registo do medicamento é, em média, de dez anos. Levando em conta que, em geral, as empresas buscam a proteção das patentes nos estágios iniciais do desenvolvimento, até a conclusão de todos os testes clínicos necessários e o produto estar pronto para ser comercializado, o tempo efetivo para usufruto do privilégio é de dez anos em média, bem menor do que a vigência legal da patente. Soma-se a isso o fato de que apenas cerca de 1% dos compostos desenvolvidos

nas fases de pesquisa de molécula e desenvolvimento pré-clínico chegam às fases finais de registro e comercialização (ARUNDEL e KABLA, 1998; FTC, 2003; IFPMA, 2004, JANNUZZI, 2007).

Na área farmacêutica, encontram-se patentes de diferentes tipos, incluindo as de produto (novas moléculas, novas formulações e combinações), assim como patentes de processo (síntese química e segundo uso médico). Patentes com maior grau de inovação protegem fármacos com um novo mecanismo de ação, desenvolvidos para um determinado segmento de mercado (chamados de fármaco inovador ou *blockbuster*). Em um grau imediatamente inferior de inovação está o desenvolvimento de fármacos subsequentes, que possuem o mesmo mecanismo de ação e atividade terapêutica e são comumente denominados *me toos*. Posteriormente encontram-se as patentes relacionadas com novas formulações, novas combinações e novos usos médicos, agrupadas como inovações incrementais (SORESCU et al., 2003; REIS et al., 2004; JANNUZZI, 2007). Quanto maior o grau de inovação, maior o risco associado com a pesquisa e menor a taxa de sucesso, no entanto, maiores os retornos do investimento (GRABOWSKI, 1990, 2002).

A preocupação com o patenteamento de produtos farmacêuticos e suas implicações na saúde pública sempre foi um ponto de debate acirrado, em especial porque o valor de venda dos medicamentos é diretamente influenciado pelas patentes. De uma maneira geral, enquanto uma empresa detém os direitos exclusivos de determinado medicamento, os preços são muito elevados, a fim de compensar os investimentos em desenvolvimento da empresa inovadora e maximizar os lucros. Uma vez expirada a patente, medicamentos genéricos podem entrar no mercado, diminuindo de maneira significativa os preços ao consumidor (SEOANE-VAZQUEZ, 2009).

Muitos países adotaram, por um período em sua história, políticas que não permitiam a concessão de monopólio para fármacos e medicamentos. Até a década de 70, por exemplo, até mesmo países desenvolvidos como Japão, Itália e Suíça se enquadravam no rol de países sem proteção patentária nesta área (MACEDO e BARBOSA, 2000). Em 1988, a OMPI divulgou uma lista com 49 países que ainda não haviam introduzido a proteção de produtos farmacêuticos, incluindo a grande maioria dos países em desenvolvimento. Por esse motivo, na década de 80, muitos países sofreram uma série de retaliações por parte dos Estados Unidos, inclusive o Brasil (NOGUÉS, 1990).

Em 1994, com forte influência da pressão das indústrias farmacêuticas, o tema da propriedade intelectual entrou na Rodada do Uruguai do GATT, o que culminou com assinatura do Acordo TRIPS e a criação da OMC (WTO, 1994; GONTIJO, 2003). TRIPS estabeleceu, em seu parágrafo 27, que a proteção patentária deveria abranger invenções de todos dos campos tecnológicos. Desse modo, a partir do Acordo, todos os países membros da OMC deveriam reconhecer patentes de medicamentos e produtos de saúde.

No Brasil, o Código da Propriedade Industrial (CPI), Lei 5.772/71 excluía os produtos farmacêuticos da matéria patenteável, que só começaram a ser patenteados após 1996, com a aprovação da LPI, incorporando as resoluções estabelecidas em TRIPS. A LPI também alterou o tempo de vigência das patentes de 15 para 20 anos, para melhor atender às indústrias farmacêuticas, que alegavam que o período de 15 anos era insuficiente para o retorno dos investimentos, uma vez que o desenvolvimento de fármacos leva de oito a 12 anos (JANNUZZI et al., 2008).

A adesão de países em desenvolvimento ao Acordo TRIPS e a obrigatoriedade de garantir a proteção a produtos farmacêuticos levantou sérias preocupações relacionadas ao acesso aos medicamentos pelas populações mais pobres e à crise da AIDS na África (CORREA, 2005). As preocupações com a saúde pública foram levadas em 2001 para as rodadas de negociação da OMC, a Rodada Doha, onde as demandas dos países em desenvolvimento foram tratadas, inclusive os impasses gerados por TRIPS. A *Declaração de Doha Sobre o Acordo TRIPS e Saúde Pública* (WTO, 2001) reforçou que os governos devem agir para proteger a saúde pública e o acesso aos medicamentos, representando um importante instrumento para a exploração das flexibilidades permitidas no Acordo (MATTHEWS, 2003). Conforme defendido por diversos autores, estas flexibilidades devem ser utilizadas de acordo com as necessidades de cada país, visando proteger a saúde pública e minimizar os impactos da adesão ao Acordo (CORREA, 2000 e 2007; CHAVES et al., 2007; RODRIGUES e SOLER, 2009).

Uma das principais flexibilidades previstas em TRIPS foi o estabelecimento de período de transição, no qual os países tiveram um prazo para adequar suas legislações às disposições do Acordo segundo seu nível de desenvolvimento, variando de um a onze anos (Artigos 65 e 66 do TRIPS). Países da América Latina como Argentina, Paraguai e Uruguai utilizaram parcialmente seus prazos, enquanto a Índia optou por utilizar todo o período de transição para o reconhecimento de

patentes de medicamentos (NAVES, 2011). O Brasil, por sua vez, não utilizou o período de transição a que teria direito, passando a reconhecer patentes de medicamentos e produtos farmacêuticos a partir da LPI de 1996 (CHAVES et al., 2007).

Outras três flexibilizações permitidas em TRIPS estão presentes na legislação brasileira, com o objetivo de contornar as dificuldades geradas pelas patentes no acesso aos medicamentos: a exceção bolar, a licença compulsória e a anuência prévia.

Exceção bolar

A exceção bolar foi inserida na Lei de Patentes brasileira a partir dos acréscimos da Lei 10.196/01 (artigo 43, VII) e está de acordo com o Artigo 30 do TRIPS. De acordo com o disposto, terceiros podem realizar pesquisas e testes para a obtenção do registro de comercialização no Brasil ou em outros países antes da expiração da patente. Ou seja, as indústrias nacionais podem realizar pesquisas e iniciar o processo de obtenção do registro de medicamentos, ainda durante o período de proteção patentária. Dessa forma, ocorre uma significativa redução do tempo entre a expiração da patente e a entrada do medicamento genérico ou similar no mercado.

Licença compulsória

A licença compulsória permite a exploração de uma invenção patenteada sem o consentimento do detentor da patente.

O artigo 31 do Acordo TRIPS permite o "licenciamento compulsório" mediante preenchimento de certas condições e a Declaração de Doha (WTO, 2001) reforça que os Estados possuem o direito de definir as condições necessárias para a emissão da licença, sobretudo quando se trata de garantir o acesso aos medicamentos. O mecanismo de licença compulsória reconhece que, em determinados contextos, o interesse público deve se sobrepor ao direito privado, garantindo aos governos uma forma de limitação da exclusividade garantida pela patente (UNCTAD-ICTSD, 2005).

A LPI prevê, na seção III, a licença compulsória nos casos de abuso de poder econômico, patentes dependentes, não exploração do objeto no território nacional e quando a comercialização não satisfizer às necessidades do mercado. No entanto, a

presença de expressões genéricas como "condições comerciais razoáveis", "emergência nacional", ou "adequadamente remunerado" na definição das condições, tanto em TRIPS quanto na legislação nacional, foi alvo de críticas, já que os termos abrem margem a variadas interpretações pelas partes (RODRIGUES e SOLER, 2009).

Entre os anos de 1999 e 2005, o Brasil ameaçou a emissão de licença compulsória para medicamentos para o tratamento da AIDS, em especial o tenofovir, durante a negociação de preços com as empresas estrangeiras detentoras das patentes. Esta ameaça foi utilizada como instrumento de pressão, resultando na diminuição dos preços de venda para o governo, sem a necessidade de efetiva licença compulsória. Em 2007, o governo brasileiro decretou, pela primeira vez, o licenciamento compulsório de um medicamento. Por meio do decreto 6.108/2007, foi emitida a licença compulsória para uso público não comercial do efavirenz, medicamento para o tratamento da AIDS fornecido pelo governo por meio do Programa Nacional de DST/AIDS. Rodrigues e Soler (2009) apresentaram a contextualização da licença compulsória do efavirenz e todo o processo do licenciamento, que envolveu declaração de interesse público, negociações com a empresa detentora da patente (Merk Sharp & Dohme), importação de versões genéricas do medicamento e repasse de tecnologia para a produção nacional pelo laboratório oficial Farmanguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Segundo dados da Fiocruz, o laboratório produziu, até 2018, cerca de 130 milhões de comprimidos de efavirenz de 600mg (FIOCRUZ, 2018).

O licenciamento compulsório é considerado o método de redução do custo do monopólio de patente mais eficaz e flexível, já que permite ao governo se resguardar da maioria das restrições impostas pelas indústrias (PENROSE, 1951, apud UNCTAD-ICTSD, 2005). Dessa forma, o mecanismo ajuda a diminuir o *gap* tecnológico entre os países em desenvolvimento e os países desenvolvidos. Prova disso foi que o licenciamento compulsório também teve importância no desenvolvimento de países como Estados Unidos e Canadá, que utilizaram o mecanismo várias vezes nas décadas de 70 e 80 (REICHMAN e HASENZAHN, 2003; CHAVES, 2007).

Anuência prévia

No Brasil, a Lei nº 10.196/01 alterou a LPI e introduziu, em seu Artigo 229-C, que a concessão das patentes de produtos e processos farmacêuticos está condicionada à anuência prévia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Segundo Chaves (2007), essa medida pode ser considerada uma flexibilidade do TRIPS, implícita no artigo 8º do acordo, que dispõe que os países membros podem adotar medidas necessárias para proteger a saúde pública.

Desde o seu estabelecimento em 2001, a anuência prévia tem sido alvo de debates e críticas. Primeiramente, porque a lei não estabeleceu quais os parâmetros a serem utilizados pela Anvisa para conceder ou não a anuência, tampouco qual o trâmite dos documentos de patentes entre o INPI e a Anvisa. A matéria nunca foi regulamentada pelo Poder Executivo, cabendo ao Instituto e à Agência estabelecerem os procedimentos para o cumprimento do disposto em lei, o que criou conflitos entre os diversos setores afetados pela medida, como os depositantes das patentes, a indústria nacional e os próprios órgãos.

O ponto mais acirrado dos debates é relacionado ao papel da Anvisa na análise dos pedidos de patentes e quais critérios a Agência deveria avaliar: os requisitos de patenteabilidade (novidade, atividade inventiva e aplicação industrial) e/ou o risco à saúde pública. Muitos autores defendem que a análise dos critérios de patenteabilidade pela Anvisa extrapola sua competência legal, sendo o tema de competência exclusiva do INPI (ABPI, 2001; TOJAL e PESSÔA, 2007; SICHEL, 2013). Por outro lado, na opinião de Sichel (2013), uma análise baseada somente no risco à saúde pública não conferiria à anuência prévia papel de melhoria no acesso aos medicamentos, pois a Agência não poderia negar a anuência (e, conseqüentemente, a concessão) de uma patente sob a alegação de dano a saúde, e, posteriormente, conceder o registro do medicamento genérico pertencente a um terceiro (por exemplo, uma indústria nacional ou um laboratório público). Tal prática seria eficiente em garantir o acesso ao medicamento (pois a empresa nacional poderia comercializar o medicamento em território nacional, praticando preços inferiores aos preços das indústrias estrangeiras detentoras das patentes), no entanto, questionável do ponto de vista legal. Portanto, ao analisar a saúde pública, a Anvisa somente poderia se ater a impedir o patenteamento de substâncias nocivas à saúde. Entretanto, deve-se levar em conta que a concessão da patente não permite a comercialização de nenhum produto, apenas concede o direito de excluir

terceiros, de modo que não há dano à saúde pública quando uma patente é concedida para uma substância perigosa. De fato, o que impedirá a comercialização da substância será o papel tradicional de Anvisa, de julgar os riscos antes da concessão do registro sanitário (BARBOSA, 2018).

Para Barbosa (2015 e 2018), o papel da Anvisa é crucial para defender os interesses da sociedade frente à possibilidade de patenteamento de medicamentos importantes para a saúde pública. O autor defende que é dever da Agência se manifestar sobre o mérito de patenteabilidade de produtos de saúde, no entanto, tal manifestação deveria ocorrer na forma de subsídios (conforme o Artigo 31 da LPI²⁵), sendo obrigação do INPI fundamentar as razões pelas quais concorda ou não com os argumentos trazidos pela Agência. Barbosa discute ainda sobre o entrave burocrático entre os órgãos, que significava insegurança jurídica, além de gerar atrasos no exame de patentes farmacêuticas, o que resultou em privilégios estendidos, nos termos do artigo 40 da LPI²⁶. Desse modo, o mecanismo da anuência prévia que, inicialmente, teve como objetivo garantir o acesso aos medicamentos, apresentou o efeito inverso.

Em 2009, a Advocacia Geral da União (AGU) estabeleceu que não é atribuição da ANVISA promover análise fundada nos critérios de patenteabilidade, sendo tal atribuição própria e única do INPI. Desse modo, fixou que a Anvisa deveria, na prática da anuência prévia, atuar nos limites de sua competência, orientada para impedir a produção e a comercialização de produtos potencialmente nocivos à saúde (Parecer nº 210/PGF/AE/2009 de 16 de outubro de 2009).

O primeiro passo para a resolução do impasse foi a criação, em 2011, do Grupo de Trabalho Interministerial (GTI), composto por representantes do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC, atualmente Ministério da Economia), AGU, Anvisa e INPI e coordenado pelo Ministério da Saúde. A principal atribuição do GTI era “analisar e sugerir o estabelecimento de critérios, mecanismos, procedimentos e obrigações para articulação entre a Anvisa e o INPI com vistas ao cumprimento do disposto no artigo 229-C da Lei nº 9.279/1996” (MS/MDIC/AGU,

²⁵ Art. 31. Publicado o pedido de patente e até o final do exame, será facultada a apresentação, pelos interessados, de documentos e informações para subsidiarem o exame.

²⁶ O artigo 40 parágrafo único dispõe que o prazo de vigência da patente não será inferior a 10 anos a contar da data de concessão. Assim, uma patente depositada em 2000 e concedida em 2013 terá vigência até 2023, excedendo em três anos o prazo de 20 anos.

2011). No relatório final do GTI, publicado por meio da Portaria Interministerial N^o. 1.065, de 24 de maio de 2012, foi estabelecido o fluxo da anuência prévia, no qual o INPI enviava os pedidos de patentes para a Anvisa, que realizava o exame, publicava o seu parecer (concedendo ou não anuência) e devolvia o pedido para o INPI (MENDES et al., 2014).

Posteriormente, por meio da Portaria Conjunta n^o 1, de 12 de abril de 2017, os procedimentos para aplicação do artigo 229-C da LPI foram regulamentados. De acordo com o artigo 4^o da supracitada Portaria, é função da Anvisa analisar os pedidos à luz da saúde pública, sendo considerado risco à saúde quando a invenção compreender substância cujo uso tenha sido proibido no país. Para os pedidos que compreendem produto ou processo farmacêutico considerado de interesse para as políticas de medicamentos ou assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Anvisa poderá emitir parecer com base nos critérios de patenteabilidade, o qual corresponderá a subsídios nos termos do Artigo 31 da LPI. Após a decisão final da Agência, o pedido retorna ao INPI, para conclusão do procedimento administrativo, podendo ser deferido ou indeferido pelo Instituto. Entretanto, quando a decisão do INPI for contrária à sugestão da Anvisa, o instituto deverá fundamentar tecnicamente as razões para discordância.

A portaria conjunta parece ter dado fim aos impasses e debates relativos à anuência prévia pela Anvisa. A Agência utiliza sua competência de analisar as substâncias que podem representar um risco à saúde pública, excluindo da proteção substâncias proibidas no país. Além disso, pode subsidiar o exame de patentes, apresentando argumentos e documentos para auxiliar a decisão do INPI acerca da patenteabilidade dos pedidos de patentes farmacêuticas de interesse para as políticas de saúde do país.

3.2 COMBINAÇÕES FARMACÊUTICAS

Tratamentos terapêuticos que utilizam mais de um ingrediente ativo são muito comuns na medicina tradicional e moderna. O objetivo principal de se combinar um ou mais fármacos pode ser melhorar a resposta terapêutica, no entanto, outras vantagens são frequentemente observadas, como a diminuição dos efeitos adversos

e prevenção de resistência. Além disso, a terapia combinada resulta em uma série de benefícios práticos aos consumidores. Quando um tratamento é reduzido a apenas um comprimido, a aderência do paciente ao tratamento é maior, o que é particularmente importante em doenças crônicas e infecciosas, nas quais o abandono do tratamento pode resultar em microrganismos resistentes (BANGALORE, 2007). Além disso, a combinação de fármacos propicia uma maior velocidade de dispensação dos medicamentos em hospitais, diminui os gastos com embalagem, armazenagem e transporte e simplifica a prescrição médica (WERTHEIMER e MORRISON, 2002; OO e SY, 2018).

O maior entendimento dos múltiplos mecanismos envolvidos em doenças como câncer e diabetes propiciou o estudo de estratégias que utilizam diferentes fármacos simultaneamente, os quais podem agir em diferentes alvos no organismo, aumentando as chances de sucesso da terapia, especialmente nos casos de doenças multifatoriais. De fato, a combinação de fármacos é a terapia padrão em câncer, diabetes e doenças infecciosas como AIDS (REICH e LANDER, 2001; SMALLEY et al., 2006; ZIMMERMANN et al., 2007; DAWSON e CARRAGHER, 2014).

Os exemplos de sucesso de terapias combinadas são inúmeros. Nos anos 90 foi desenvolvido o medicamento para tratamento da asma Advair® (GlaxoSmithKline), que compreende a combinação dos fármacos fluticasona, um esteroide que afeta o componente inflamatório da doença, com o salmeterol, um agonista β_2 adrenérgico de ação prolongada, que age como broncodilatador para relaxar as vias aéreas superiores. A combinação foi capaz de aumentar a linha de base do volume expiratório forçado no primeiro segundo em mais de 25% (NELSON, 2001). O produto multibilionário desenvolvido pela GlaxoSmithKline é um exemplo de uma combinação que compreende compostos que agem por meio de mecanismos diferentes, mas complementares. Na terapia do câncer, Weiner (2010) demonstrou que a combinação de prednisona com vincristina proporciona uma taxa de cura de tumores muito superior à esperada com a monoterapia. Pourkavoos (2012) cita outros inúmeros casos de combinações disponíveis no mercado ou em estágios avançados de desenvolvimento, para o tratamento de doenças cardiovasculares, diabetes, hepatite e AIDS.

De uma maneira simplificada, uma combinação farmacêutica pode ser benéfica apenas por diminuir a dose dos fármacos individuais. Isso ocorre quando

dois fármacos com mecanismos de ação complementares são combinados, com o objetivo de produzir uma soma dos efeitos terapêuticos. Por exemplo, a combinação de um inibidor da enzima conversora da angiotensina com um bloqueador de canais de sódio pode resultar em um efeito anti-hipertensivo aditivo, permitindo a diminuição da dose dos fármacos individuais e, com isso, diminuição dos efeitos adversos de cada um deles (isso só ocorre quando os efeitos adversos não são aditivos). Assim, esse tipo de combinação permite um aumento do efeito terapêutico, com diminuição dos efeitos indesejados (WERTHEIMER e MORRISON, 2002).

Nesse caso, a combinação representa uma soma dos efeitos dos fármacos individuais, sem uma modificação nas atividades por conta de uma interação entre os ativos. No entanto, uma combinação de dois fármacos pode resultar em uma interação farmacocinética ou farmacodinâmica entre eles, levando a um resultado que é diferente da simples soma dos efeitos individuais.

Cokol e colaboradores (2011) e Breitinger (2012) apresentaram uma revisão dos caminhos farmacológicos da interação entre fármacos. Dependendo da natureza das interações entre os ativos, três diferentes resultados podem ser observados: i) os efeitos podem ser somados, ou seja, o efeito de um fármaco não é influenciado pelo efeito do outro, o que sugere que não há interação nenhuma entre eles (efeito aditivo); ii) pode ocorrer interação entre os fármacos, resultando em um efeito maior do que o esperado efeito aditivo (sinergismo); e iii) a interação entre os fármacos pode resultar em um efeito menor do que o esperado efeito aditivo (antagonismo).

Ao propor a terapia combinada, é preciso investigar qual tipo de interação irá ocorrer entre os fármacos. Na maioria dos casos, deseja-se o sinergismo da combinação, com o aumento da resposta terapêutica utilizando uma menor dose de fármacos. No entanto, é importante destacar que o antagonismo também pode ser desejado, quando o objetivo é que um ativo diminua os efeitos indesejados do outro.

Na literatura são encontradas diversas publicações que buscam entender e quantificar o sinergismo de combinações farmacêuticas. Em 1957, Goldin e Mantel estudaram a terapia combinada no tratamento de neoplasias e reuniram sete diferentes definições de sinergismo. Em 1995, Greco e colaboradores listaram treze métodos diferentes para a determinação do sinergismo. Um dos grandes desafios no desenvolvimento e avaliação do potencial terapêutico das combinações é a falta de consenso sobre como analisar os resultados experimentais de uma maneira quantitativa simples e adequada (CHOU e TALALY, 1984; GRECO, 1995).

De maneira simplificada, uma combinação é considerada sinérgica quando os dois fármacos juntos produzem um efeito superior ao efeito aditivo dos mesmos (ou seja, $1 + 1 > 2$). Assim, para determinar se uma combinação apresenta um efeito sinérgico ou antagônico, o primeiro passo é a determinação de qual o efeito aditivo esperado para aquele par de compostos, ou seja, a situação na qual a interação entre eles é zero (GROTEN et al., 2001). No entanto, a definição de “efeito aditivo esperado” não é trivial quando se trata de dois ativos interagindo no organismo e tem gerado controvérsia na literatura. Apesar dos diferentes métodos propostos, não há uma definição universal do que se poderia chamar “zero interação” (BERENBAUM, 1977; GRECO, 1995), já que um único modelo ainda não foi capaz de considerar todos os detalhes envolvidos na interação de ativos no organismo.

Na literatura são encontrados alguns modelos, que consideram premissas diferentes. Os métodos mais comuns para a definição do efeito aditivo esperado e, conseqüentemente, sinergismo e antagonismo de fármacos são: aditividade de efeitos, independência de Bliss (BLISS, 1939) e aditividade de dose ou aditividade de Loewe (LOEWE, 1926, 1953). A literatura descreve, ainda, uma variedade de métodos matemáticos e programas para o cálculo do sinergismo como o isoblograma (BERENBAUM, 1989), a análise de efeito fracionado (WEBB, 1963), o modelo das respostas da áreas (GRECO et al, 1995) e análise do efeito mediano (CHOU e TALALAY, 1984; CHOU, 2010). Para uma revisão e comparação dos métodos, ver Berenbaum, 1989; Greco et al, 1995; Chou, 2006; Lee, 2010; Zhao et al, 2010, Chevereau e Bollenbach, 2015 e Roell et al, 2017.

No método da aditividade de efeitos uma combinação é considerada sinérgica quando o efeito obtido com a combinação (E_{AB}) é maior do que a soma dos efeitos obtidos com os fármacos isolados ($E_A + A_B$). Esse é o método mais simples entre os descritos na literatura, tanto matemática quanto experimentalmente, uma vez que a interação entre os fármacos pode ser determinada apenas com quatro medições: (1) o efeito do primeiro componente isolado; (2) o efeito do segundo componente isolado, (3) o efeito da combinação dos dois componentes (nas mesmas concentrações dos experimentos isolados); e (4) controle (nenhum componente) (SLINKER, 1998). No entanto, devido à grande complexidade dos sistemas biológicos onde os fármacos atuam, a avaliação do sinergismo pode não ser tão simples e o método da aditividade dos efeitos possui muitas limitações. A comparação dos efeitos obtidos com a combinação e dos efeitos produzidos pelos

fármacos individualmente só ilustra de maneira correta o sinergismo quando o efeito dos fármacos aumenta proporcionalmente com o aumento da dose (BERENBAUM, 1977). No entanto, devido às particularidades da interação dos fármacos com seus receptores biológicos, raramente a curva de dose-efeito de um fármaco é linear (ARIENS, 1964). Chou (2010) aponta ainda outra limitação do método, agora matemática: se os ativos A e B inibem, respectivamente, 60% e 70% da atividade de uma enzima, o efeito aditivo esperado não pode ser 130% de inibição.

Todos os métodos descritos possuem vantagens e desvantagens, no entanto, segundo Greco e colaboradores (1995), todos apresentam falta de rigor estatístico. Portanto, são úteis para identificar o potencial sinérgico de uma combinação, mas ainda estão longe de descrever ou prever com precisão o comportamento da mesma no organismo. A seleção do modelo ideal para cada estudo ainda é uma questão de preferência do pesquisador, que irá escolher o modelo mais adequado para as suas condições de trabalho e, muitas vezes, o modelo que irá fornecer o resultado mais próximo de suas expectativas (TANG, 2015).

3.3 ATIVIDADE INVENTIVA DE PATENTES DE COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA

As patentes de combinação farmacêutica se referem a uma composição que apresenta associação de dois ou mais fármacos. De acordo com o entendimento do INPI (2017), a combinação dos ativos pode ser contida em uma única forma ou em formas separadas para administração simultânea.

Estas patentes são consideradas uma inovação incremental, pois, em geral, tratam da combinação de dois ou mais ativos já conhecidos do estado da técnica. A concessão de uma patente de combinação dá direitos exclusivos apenas à combinação e não aos ativos componentes da combinação individualmente, de modo que o titular da patente não pode excluir terceiros da exploração dos fármacos individuais. Por outro lado, quando um ou mais dos componentes da combinação ainda é protegido por patente, o titular da patente de combinação precisa de autorização do titular da patente do composto para comercializar a combinação.

As reivindicações de combinação farmacêutica são reivindicações de produto e descritas de maneiras diversas. Assim como nas composições, as reivindicações

de combinação devem ser definidas por seus constituintes (INPI, 2017). Nas diretrizes do INPI há a distinção entre o uso dos termos “compreender” e “consistir” na redação de uma reivindicação de composição ou combinação. Os termos “consistir” ou “constituir” são considerados termos fechados, que não permitem a presença de nenhum outro componente adicional. Uma reivindicação “composição caracterizada por consistir dos fármacos A e B” se refere a uma composição que não apresenta nenhum outro componente além dos fármacos A e B. Já os termos “compreender”, “englobar” ou “incluir” são termos abertos e indicam que outros componentes também podem estar presentes (INPI, 2016).

No que tange à análise da novidade de uma combinação farmacêutica, duas situações podem ser observadas: quando um ou mais componentes da combinação são novos, a combinação também será nova e quando todos os componentes da combinação são conhecidos do estado da técnica, a combinação será nova se não houver nenhuma descrição prévia da combinação específica dos elementos no estado da técnica.

A combinação de fármacos existentes pode parecer uma ideia simples, mas o desenvolvimento de uma combinação efetiva envolve pesquisa científica e investimento. Inicialmente, é preciso determinar quais fármacos devem e podem ser combinados e quais as doses ideais para potencialização do efeito terapêutico. Para isso, é necessário conhecimento dos mecanismos de ação e das propriedades dos fármacos. Outra preocupação é com uma possível interação indesejada entre os ativos, com possível surgimento ou aumento dos efeitos adversos. Além disso, há uma série de desafios farmacocinéticos, que envolvem incompatibilidade química entre os componentes, adequação de excipientes, determinação da forma farmacêutica e via de administração (DASH et al., 2018).

No entanto, quando se trata de patentes, a questão é se a combinação representa uma inovação tecnológica que deveria ser protegida. Para ser patenteável, a combinação deve possuir atividade inventiva, o que está relacionado com a não obviedade da matéria e não com o volume de trabalho e pesquisa envolvido no desenvolvimento. De fato, as etapas envolvidas no desenvolvimento de uma combinação (otimização de dose, determinação de excipientes, etc.) podem ser consideradas atividades rotineiras do técnico no assunto.

A questão mais imediata na aferição de atividade inventiva de uma matéria que apresenta uma combinação é se o técnico no assunto combinaria elementos

diferentes descritos no estado da técnica, com o objetivo de solucionar o problema (WIPO, 2018a). Uma motivação comum para a combinação de diferentes ativos pertence ao conhecimento geral da área e já foi discutida: a combinação de fármacos utilizados para tratar a mesma doença permite a redução das doses individuais de cada fármaco, diminuindo, também, seus efeitos adversos. Ademais, as vantagens clássicas da combinação de ativos – como redução de custos com embalagem e transporte e maior adesão do paciente ao tratamento – são considerados conhecimentos gerais da área e também esperados pelo técnico no assunto.

Também é de conhecimento do técnico no assunto que a combinação de dois fármacos com atividades diferentes resulta em um medicamento com as aplicações dos dois fármacos: por exemplo, combinar um antibiótico ativo contra bactérias gram-positivas e um antibiótico que atua contra gram-negativas gera um medicamento com espectro de ação maior, ativo contra os dois tipos de bactérias.

Outra situação ocorre quando a combinação de duas categorias de ativos já é conhecida do estado da técnica. Nesse caso, dificilmente a substituição de um componente por outro da mesma categoria será considerada inventiva (WIPO, 2018a). Por exemplo, quando o estado da técnica descreve a combinação do fármaco A (classe terapêutica X) com o fármaco B (classe terapêutica Y), a troca do fármaco A pelo fármaco A', que também pertence à classe terapêutica X pode ser considerada óbvia para o técnico no assunto.

No caso particular de invenções relacionadas a combinações (farmacêuticas ou não), além de determinar se a combinação não é óbvia em relação ao estado da técnica, é necessário verificar que o resultado da combinação é diferente da soma dos efeitos individuais dos componentes (INPI, 2017). Esse fator é importante porque há de se diferenciar combinações verdadeiras de uma simples “agregação ou justaposição” de elementos (LAKE, 1987). Um exemplo de justaposição, citado pelo EPO (2018), é o de uma máquina para a produção de linguiça que compreende um mecanismo conhecido para moagem da carne agregado a um mecanismo conhecido para enchimento. Nesse caso, cada elemento exerce sua função como esperado, independente da presença dos demais elementos, e o dispositivo resultante possui a soma dos efeitos de cada um dos mecanismos (moer + encher). Outra característica de “agregação ou justaposição” é que, se um dos elementos é retirado, os elementos que restam continuam exercendo suas funções normalmente.

Esse tipo de objeto não possui atividade inventiva, pois a agregação de características ou elementos conhecidos não pode ser considerada uma invenção patenteável. Por outro lado, em uma combinação verdadeira ocorre uma integração funcional entre os elementos, resultando em um efeito técnico diferente da soma dos efeitos técnicos dos elementos individuais, caracterizando o sinergismo (EPO, 2018; WIPO, 2018a).

Em alguns países, a agregação e justaposição de elementos são excluídas da matéria patenteável explicitamente em suas legislações de patentes, como é o caso da Índia, Costa Rica, República Dominicana, México e Austrália (WIPO, 2018).

Transportando esses conceitos para as combinações farmacêuticas, quando dois ativos apresentam efeitos aditivos, caracteriza-se uma simples agregação ou justaposição. Por outro lado, quando ocorre algum tipo de interação entre os fármacos, tem-se uma “combinação verdadeira”. Com base nisso, as combinações de ingredientes ativos conhecidos não devem ser consideradas inventivas, a menos que demonstrem um efeito inesperado, ou seja, um efeito sinérgico (CORREA, 2007). Segundo a OMPI (2018a), grande parte dos escritórios de patentes requer que patentes de combinação apresentem um efeito sinérgico para fins de comprovação da atividade inventiva.

Segundo a opinião da Lake (1987), determinar se a matéria é uma combinação verdadeira ou uma simples agregação deve ser o primeiro passo do exame da atividade inventiva. Essa determinação irá separar o que não pode ser patentado (agregação – óbvia e sem atividade inventiva) do que pode ser passível de proteção (combinação verdadeira). A partir daí deve ser examinada a obviedade da combinação. Desse modo, a presença de sinergismo, por si só, entre os componentes de uma combinação não torna a combinação inventiva, caso seja óbvia para o técnico no assunto quando comparada com o estado da técnica. Além disso, é importante determinar se o sinergismo apresentado já poderia ser previsto com base no estado da técnica. Por exemplo, quando o sinergismo entre determinadas classe de compostos já é conhecido, a seleção dos compostos específicos dentro de cada classe dificilmente será inventiva, ainda que a combinação apresente sinergia (CORREA, 2007; INPI, 2017; WIPO, 2018a).

Estes parâmetros são relativos aos exames de pedidos nos quais a combinação é de fato uma invenção descrita no RD (ainda que não seja a invenção principal). Quando as reivindicações de combinação estão presentes em pedidos

nos quais a invenção principal é o composto, nem sempre a avaliação do sinergismo é necessária. Muitas vezes essas combinações são pleiteadas de maneira genérica, apenas como acessórios da invenção principal e apresentam a redação “*combinações que compreendem o composto X e outro ingrediente ativo*”. Nesses casos, a atividade inventiva da combinação está atrelada à atividade inventiva do novo composto.

3.3.1 Histórico da determinação da atividade inventiva em combinações

Na jurisprudência dos Estados Unidos, a discussão acerca da obrigatoriedade do sinergismo em patentes de combinações ilustrou as mudanças em relação ao entendimento da atividade inventiva como um todo no país²⁷.

Nos anos 50, a Suprema Corte americana anulou uma patente de caixa registradora²⁸, por considerar que se tratava apenas da combinação de elementos conhecidos. Em sua decisão, a Corte considerou que, ao combinar elementos conhecidos, o resultado deve exceder a soma das partes, além de definir a diferença entre “combinação” e “agregação”. Assim, estabeleceu, pela primeira vez, a doutrina do sinergismo para a determinação da patenteabilidade de combinações de elementos para invenções de aparelhos e máquinas (LAKE, 1983). No final dos anos 60, após a consagração dos Fatores de Graham para a análise da atividade inventiva, a Suprema Corte novamente decidiu pela anulação de patentes de elementos combinados (não farmacêuticas), alegando que as partes individuais operavam da mesma maneira quando combinadas, produzindo o mesmo resultado (COTROPIA, 2014). A definição do sinergismo, no entanto, pode variar de acordo com o tipo de matéria. Lake (1987) destaca que, em suas decisões, a corte americana já considerou três diferentes definições para o sinergismo: quando os resultados da combinação são superiores à soma dos efeitos individuais; quando a combinação resulta em uma função nova e diferente; e quando a combinação

²⁷ Para uma revisão completa das decisões judiciais americanas acerca de combinações e sinergismo, até os anos 80, ver Fenton (1980).

²⁸ *Great Atl. & Pac. Tea Co. v. Supermarket Equip. Corp.*, 340 U.S. 147 (1950).

produz consequências “não usuais e surpreendentes”. No entanto, o autor destaca que apenas as duas primeiras definições correspondem à etimologia do sinergismo.

Apesar das recomendações da Suprema Corte, a doutrina do sinergismo não era aplicada com rigor pelo tribunal de apelação em patentes (Circuito Federal) (ODDI, 1989). Segundo levantamento de Crossan (1980), o tribunal apresentou conclusões mistas em relação ao sinergismo na década de 80, em alguns casos considerou que o sinergismo, em sua definição literal, não existe e nem poderá existir em invenções mecânicas e hidráulicas. De acordo com o Circuito Federal, a avaliação acerca da atividade inventiva de combinações de elementos deveria ser baseada na obviedade em selecionar os elementos para concretizar a combinação e não no sinergismo dos resultados obtidos. As decisões do Circuito Federal, portanto, diminuiram as exigências para a determinação da atividade inventiva.

O caso *Teleflex Inc v. KSR International* foi emblemático para a evolução da exigência de sinergismo para a concessão de patentes nos EUA e é considerado o marco para os parâmetros para determinação da atividade inventiva utilizados atualmente. A invenção da Teleflex trata-se, de maneira resumida, da combinação de um pedal de altura ajustável para aceleração de automóvel com um sensor eletrônico utilizado no controle do veículo²⁹. O pedido de patente foi inicialmente negado, o examinador utilizou dois documentos do estado da técnica, cada um descrevendo os elementos isolados, de modo que os componentes da combinação já eram conhecidos e o objeto pleiteado foi considerado uma justaposição. O depositante, então, recorreu ao Tribunal de Apelação do Circuito Federal que, ao analisar o caso, aplicou o teste de “*ensinamento, sugestão ou motivação*”, no qual a invenção somente é considerada óbvia quando existe uma referência específica no estado da técnica ensinando, sugerindo ou motivando a combinação. A invenção foi então considerada inventiva e concedida (PACKIN, 2006). O caso então foi levado à Suprema Corte americana em 2007, que revogou a patente, alegando que a combinação não apresentava nenhum efeito sinérgico e, portanto, era óbvia. No caso, a Corte reiterou que “uma patente baseada na combinação de elementos conhecidos do estado da técnica devem ser concedidas com precaução” e alertou que patentes de combinações óbvias podem privar a sociedade de elementos que já

²⁹ Patente americana US6,237,565, depositada em 22/08/2000.

se encontravam em domínio público (YIN, 2011, p. 849). Um ano após o caso da Teleflex, Renbarger (2008) ressaltou que, após a decisão, as empresas farmacêuticas deveriam mudar a estratégia para o patenteamento de combinações farmacêuticas.

O caso da Teleflex serve como base para a exigência de sinergismo para a análise da atividade inventiva de combinações nos Estados Unidos. No entanto, também é utilizado como jurisprudência na análise da atividade inventiva de outras matérias, pois ilustra a tendência da Suprema Corte de exigir maior rigor na concessão das patentes nos Estados Unidos, requerendo a comprovação de que a matéria pleiteada representa, de fato, uma inovação tecnológica em relação ao estado da técnica e rejeitando o teste de “*ensinamento, sugestão ou motivação*”.

3.3.2 Patentes de combinação como forma de *evergreening*

Em 2009, o estudo de Munos demonstrou evidências da diminuição da P&D de novos compostos ativos farmacêuticos, enquanto os custos para o lançamento de novos compostos inovadores aumentaram 13% desde a década de 50. A partir daí, observou-se um crescente interesse em aumentar os lucros derivados de compostos *blockbusters* para além do período de exclusividade conferido pelas patentes, por meio de estratégias de *branding* e extensões da linha de produtos. Entende-se como extensão da linha do produto o lançamento de outros medicamentos contendo o composto *blockbuster*, como por exemplo: um polimorfo ou hidrato ou sal do primeiro composto; novas formulações, dosagens, meios de administração; novas aplicações (segundo uso médico); combinações com outros ativos; entre outros.

O termo *evergreening* define o patenteamento desses produtos derivados de compostos *blockbusters* pela mesma empresa que possui a primeira patente do composto, com o objetivo de estender a proteção patentária artificialmente e manter os competidores fora do mercado, especialmente os medicamentos genéricos (GAUDRY, 2011, HEMPHILL e SAMPAT, 2012).

Patentes incrementais como as combinações farmacêuticas podem ser utilizadas pela indústria farmacêutica como uma forma de *evergreening*. Empresas buscam combinações farmacêuticas no final do período de proteção patentária dos

fármacos isolados, com o objetivo de manter os preços altos e o lucro, limitando a competição. Essa estratégia é combinada com esforços de marketing, buscando desviar a demanda do consumidor do ativo isolado para a combinação (HONG et al., 2005, WADMAN, 2006). Ou seja, quando a patente de um composto (geralmente o composto inovador ou *blockbuster*) está prestes a expirar, a empresa obtém a patente de uma combinação que compreende esse mesmo fármaco. Por meio de propaganda, o consumidor é induzido a trocar o medicamento que apresenta o ativo isolado (e que agora pode ser comercializado por outras empresas, com preços mais baixos) pelo medicamento combinado, o qual ainda se encontra protegido por patente. Assim, mesmo quando há disponibilidade de medicamento genérico do produto original, médicos e pacientes preferem utilizar os novos produtos patenteados, em geral porque há a crença de alguma superioridade terapêutica. No entanto, o debate é se há, de fato, ou se as empresas buscam somente uma vantagem econômica com tais produtos (COLLIER, 2013). Dessa forma, a empresa consegue maximizar o retorno do fármaco inovador, aumentando o monopólio para além do prazo de proteção patentária.

Essa prática foi evidenciada por Hao (2015) que investigou patentes e pedidos de aprovação no FDA (*Food and Drug Administration*) de combinações farmacêuticas no período de 1980-2012 e demonstrou que as formulações combinadas entram no mercado logo antes da expiração da patente dos componentes individuais. Isso sugere que as combinações podem estar sendo utilizadas para estender os direitos exclusivos dos componentes ativos presentes na combinação. Além disso, aproximadamente 80% das patentes de combinação pertenciam ao detentor das patentes dos componentes ativos individuais.

Hong e colaboradores (2013) demonstraram as consequências desse comportamento, evidenciando que quando as combinações não possuem equivalente genérico, a terapia combinada é mais cara do que as terapias individuais que possuem medicamentos genéricos disponíveis.

Autores discutem, portanto, a necessidade de inibir esse tipo de prática pela indústria farmacêutica, diminuindo o patenteamento de invenções com baixo teor tecnológico e que visam, simplesmente, substituir o produto inicial por outro protegido. Para Correa (2007), o patenteamento de inovações incrementais deve ser revisto pelos escritórios de patentes, já que são poucas as invenções incrementais que possuem um grau de desenvolvimento e inovação suficiente para merecerem o

privilégio. Da mesma forma, para Rook e colaboradores (2008) essas patentes secundárias são, muitas vezes, fracas e triviais, e só são patenteadas devido à diminuição dos requerimentos de patenteabilidade, em especial no exame da atividade inventiva.

METODOLOGIA

1 PRIMEIRA FASE: BUSCA, SELEÇÃO E OBTENÇÃO DE PEDIDOS

Nesta fase foram selecionados pedidos de patentes de invenção de combinações farmacêuticas, decididos em primeira instância no Brasil, na data da busca, com pedidos equivalentes também decididos na Europa e nos Estados Unidos.

Para a comparação das decisões dos escritórios, os pareceres técnicos dos pedidos selecionados deveriam estar disponíveis para consulta na internet, além das informações do último quadro reivindicatório examinado.

1.1 PEDIDOS DEPOSITADOS NO BRASIL

1.1.1 Levantamento dos documentos

Para o levantamento dos pedidos depositados no Brasil foi utilizada a base do INPI (www.inpi.gov.br). Esta é uma base de livre acesso, além de possibilitar a busca direta nos documentos nacionais e a obtenção dos documentos relativos ao exame técnico realizado no Instituto.

A busca foi realizada seguindo o Guia Simplificado para Buscas em Bases de Patentes Gratuitas (INPI, 2015), disponível na página do Instituto, e o acesso ocorreu entre os meses de agosto e setembro de 2016.

Os seguintes parâmetros foram utilizados na busca, realizada utilizando a aba “Pesquisa Avançada”, que permite a busca em diferentes campos: data do depósito; CIP e palavra-chave.

Data do depósito

Foram buscados pedidos com a data do depósito no período de 1º de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2002.

O ano de 1998 foi escolhido como data inicial por se tratar do primeiro ano sob as condições estabelecidas na LPI, excluindo as patentes “pipeline”. No período entre a publicação e a entrada em vigor da lei, no artigo 230 estava previsto o depósito de pedidos de patentes de medicamentos que houvessem sido concedidos no exterior. Estes pedidos não foram submetidos à análise técnica pelo INPI, cabendo indeferimento apenas para aqueles que se referiam a matéria não considerada invenção (artigo 18 da LPI) ou não patenteável (artigo 10 da LPI). Dessa forma, esses pedidos obtiveram concessão automática, desde que cumpridas as condições formais previstas na lei, e ficaram conhecidos como “patentes pipeline” (GRAU-KUNTZ, 2009; MIRANDA, 2009).

Para a definição da data final, foi feito um levantamento do número de pedidos que ainda se encontravam em exame no INPI por ano de depósito, ou seja, pedidos ainda não decididos (deferidos ou indeferidos) na data da busca. Esse parâmetro foi escolhido como ponto de corte, pois o objetivo era selecionar os pedidos com o exame finalizado e a decisão proferida. Observou-se que de 2002 para 2003, o número de pedidos em exame subiu de seis para 17, demonstrando que inúmeros pedidos depositados em 2003 ainda se encontravam em exame. Portanto, o ano de 2002 foi estabelecido como data final da busca.

Cada ano foi buscado separadamente, para evitar que um número muito grande de resultados fosse recuperado, sobrecarregando a página na internet.

Classificação Internacional de Patentes (CIP)

Na CIP não há classificações específicas para composições farmacêuticas que apresentam uma combinação de dois ou mais princípios ativos. Ainda assim, a busca pela CIP foi eficiente para a limitação das composições às farmacêuticas, excluindo outros tipos de combinações, como alimentos, herbicidas, ligas metálicas, entre outras.

As composições farmacêuticas são classificadas nos grupos A61K 31 a A61K 49, que se referem às preparações medicinais. Nestes grupos, a matéria é classificada de acordo com a estrutura química de seus constituintes.

As classificações A61K 31 e A61K 45, composições de ativos orgânicos com estrutura química conhecida, e seus subgrupos, foram utilizadas na busca. As demais classificações não foram utilizadas, pois se referem a composições que não fazem parte do escopo do presente estudo (Quadro 6). A classificação A61K 47 também não foi utilizada, já que se refere às preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos.

Como a atividade terapêutica de preparações medicinais é classificada na subclasse A61P, esta subclasse, e seus grupos e subgrupos, também foi utilizada na busca.

Quadro 6 – Classificações para composições farmacêuticas

A61K 31	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos
A61K 35	Preparações medicinais contendo materiais de constituição indeterminada ou seus produtos de reação
A61K 36	Preparações medicinais contendo materiais de constituição indeterminadas derivados de algas, líquens, fungos ou plantas, ou derivados dos mesmos, p. ex. medicamentos tradicionais à base de ervas
A61K 38	Preparações medicinais contendo peptídeos
A61K 39	Preparações medicinais contendo antígenos ou anticorpos
A61K 41	Preparações medicinais obtidas por meio do tratamento de materiais com energia de ondas ou por irradiação de partículas
A61K 45	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos não previstos nos grupos A61K 31/00-A61K 41/00
A61K 47	Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos usados, p. ex. excipientes, aditivos inertes
A61K 48	Preparações medicinais contendo material genético o qual é inserido nas células dos corpos vivos para tratar doenças genéticas; Geneterapia
A61P	Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais

Fonte: Elaboração própria com base na CIP.

Em negrito estão as classificações utilizadas na busca.

Palavra-chave

Para determinar as palavras-chave, foram selecionados aleatoriamente 16 pedidos referentes à combinação de dois ou mais ingredientes ativos em uma mesma composição. Destes, 14 pedidos apresentaram as palavras *combinação*, *combinado* ou *combinando* no resumo. Portanto, as palavras *combinação*, *combinado* e *combinando* (truncadas de modo a permitir também variações, como o plural) foram utilizadas na busca no campo palavra-chave no resumo dos documentos.

A página da busca com todos os parâmetros preenchidos pode ser vista na figura 7.

The screenshot shows the INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial) search interface. The header includes the Brazilian flag, 'BRASIL', and navigation links: 'Acesso à informação', 'Participe', 'Serviços', 'Legislação', and 'Canais'. The main header identifies the 'Instituto Nacional da Propriedade Industrial' and 'Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior'. The page title is 'Consulta à Base de Dados do INPI'. Navigation links include '[Início | Ajuda? | Login | Cadastre-se aqui.]'. The search criteria are: 'Consultar por: Base Patentes | Pesquisa Básica | Calendário | Finalizar Sessão'. The search type is 'PESQUISA AVANÇADA' with the instruction 'Forneça abaixo as chaves de pesquisa desejadas. Evite o uso de frases ou palavras genéricas.' The search criteria are organized into sections: 'Números', 'Datas', 'Classificação', 'Palavra Chave', and 'Depositante/Titular/Inventor'. The 'Datas' section includes: (22) Data Depósito: 01/01/1998 a 31/12/1998; (32) Data da Prioridade; (86) Data do Depósito (PCT); (87) Data da Publicação (PCT). The 'Classificação' section includes: (51) Classificação IPC: A61P* or A61K31* or A61K45*; (-) Palavra-chave no classificador IPC. The 'Palavra Chave' section includes: (54) Título; (57) Resumo: combinaç* or combinad* or combinando. The 'Depositante/Titular/Inventor' section is currently empty. At the bottom, there is a dropdown for 'Nº de Processos por Página: 20', 'pesquisar >>' and 'limpar' buttons, and contact information: 'Rua Mayrink Veiga, 9 - Centro - RJ - CEP: 20090-910 | Rua São Bento, 1 - Centro - RJ - CEP: 20090-010'. The logo 'Fale conosco' is also present.

Figura 7 – Página preenchida para a busca de pedidos depositados em 1998.

1.1.2 Seleção e análise prévia dos documentos encontrados

Apenas os pedidos com decisão proferida em primeira instância no INPI - despacho 9.1 (pedidos deferidos) ou 9.2 (pedidos indeferidos) - foram selecionados para análise. A seleção foi realizada nos meses de agosto e setembro de 2016, por meio da consulta dos despachos publicados na Revista de Propriedade Industrial (RPI).

Os pedidos foram analisados individualmente, através da leitura do título e do resumo, com o objetivo de verificar se a matéria do pedido realmente incluía uma combinação farmacêutica.

Os pedidos tratando de uma combinação farmacêutica com todos os componentes ativos da combinação descritos (por meio de suas estruturas, classe de estrutura ou classe terapêutica) foram selecionados para a análise da atividade inventiva.

Os pedidos que não descreviam uma combinação farmacêutica foram descartados, como por exemplo:

- a) combinações de um ingrediente ativo e um excipiente (*“em combinação com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável”*);
- b) pedidos cuja invenção principal é um novo composto, e incluem a combinação desse novo composto com qualquer outro ativo farmacêutico (*“sozinho ou em combinação com outro agente terapêutico”*);
- c) pedidos cuja invenção é uma nova forma farmacêutica que compreende uma combinação de ativos conhecida;
- d) métodos terapêuticos (sem a descrição de um produto);
- e) processos de síntese.

1.1.3 Obtenção dos pedidos selecionados

Os pedidos selecionados foram obtidos no site do INPI, no campo “Busca de Patentes”.

Foram analisados os seguintes documentos: petição de depósito do pedido; petições posteriores com alteração de quadro reivindicatório e relatório descritivo; e os pareceres técnicos emitidos pelo INPI. Com base nas informações, foram descartados os pedidos nos quais a matéria pleiteada não se referia à combinação farmacêutica (aqueles não descartados na etapa descrita no item 1.1.2) e pedidos nos quais as reivindicações de combinação foram excluídas do quadro reivindicatório após o início do exame pelo INPI.

1.2 PEDIDOS DEPOSITADOS NA EUROPA E ESTADOS UNIDOS

Após a seleção dos pedidos com decisão proferida no Brasil, verificou-se a existência de pedidos da mesma família³⁰ depositados no EPO e no USPTO. A verificação do depósito dos pedidos nos dois escritórios foi realizada no *Espacenet*.

Os documentos dos pedidos depositados na Europa e nos Estados Unidos pertencentes à mesma família dos pedidos selecionados no Brasil foram obtidos por meio das páginas dos escritórios.

Os documentos dos pedidos depositados na Europa foram acessados no EPR (<https://worldwide.espacenet.com>), disponível na página do EPO, que contém toda informação referente ao procedimento de exame de pedidos de patentes realizado pelo escritório europeu.

Já os documentos dos pedidos depositados no escritório americano foram consultados no site do USPTO, na área *Public Pair* (<https://portal.uspto.gov/pair/PublicPair>), que disponibiliza os documentos dos pedidos publicados.

De maneira semelhante ao procedimento adotado para os pedidos depositados no Brasil, foram utilizados os documentos com alterações do quadro reivindicatório e relatório descritivo e os pareceres técnicos publicados pelos escritórios, quando disponíveis.

³⁰ Considera-se uma família de patentes o conjunto de documentos publicados em diferentes países relacionados com uma mesma invenção, com os mesmos inventores. Pedidos de patentes pertencentes à mesma família são originários de um mesmo documento de prioridade (o primeiro documento depositado referente àquela invenção). No EPO define-se uma família de patentes como compreendendo todos os documentos possuindo exatamente a mesma prioridade ou combinação de prioridades.

2 SEGUNDA FASE: ANÁLISE DO EXAME DE ATIVIDADE INVENTIVA DOS PEDIDOS

2.1 PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO ANALÍTICO

Para a análise do exame da atividade inventiva pelos escritórios foi confeccionado um formulário, denominado Formulário Analítico (Apêndice), cujo objetivo foi reunir as informações contidas nos pedidos e nos pareceres técnicos analisados.

As informações (sob a forma de perguntas) foram avaliadas para os pedidos depositados no Brasil, Europa e Estados Unidos, ou seja, cada formulário possui as informações dos três escritórios.

O formulário possui três seções. Na Seção 1 foram reunidas informações relativas ao pedido de patente, especialmente à matéria pleiteada no último quadro reivindicatório examinado, em cada um dos três escritórios:

- a) Como os ingredientes ativos das combinações estão descritos?; e
- b) Para os pedidos depositados na Europa e Estados Unidos: o último quadro analisado possui escopo de proteção igual, maior ou menor do que o escopo do último quadro examinado no Brasil?

Além disso, para os pedidos depositados no Brasil, foram verificadas as seguintes questões: a categoria da reivindicação principal; o termo utilizado para descrever a reivindicação (*composição*, *combinação* ou outro termo); e a utilização dos termo *compreende* ou *consiste*.

Na Seção 2 foram coletadas informações relativas ao exame técnico conduzido em cada um dos escritórios:

- a) Documento considerado o estado da técnica mais próximo?;
- b) Europa e Estados Unidos utilizaram os mesmos documentos que o Brasil (ou equivalentes)?;
- c) Qual a decisão acerca da atividade inventiva?

Além disso, apenas para os pareceres técnicos do Brasil, foram coletadas as seguintes informações: a quantidade de exames técnicos publicados, as datas de

publicação dos pareceres e o tempo transcorrido entre a publicação do primeiro parecer técnico e da decisão final.

Na Seção 3 foram tratados os dados relativos ao sinergismo:

a) o requerente apresentou testes de sinergismo? Em que momento do exame?;

b) o examinador considerou que os testes apresentados confirmam o sinergismo?;

c) o examinador julgou que o sinergismo apresentado era esperado com base no estado da técnica?

Por fim, baseado nas informações coletadas, o pedido de cada escritório foi categorizado de acordo com o item 2.2.

Os formulários preenchidos foram numerados de maneira sequencial, do pedido com depósito no Brasil, do mais antigo (1998) para o mais recente (2002).

2.2 CATEGORIZAÇÃO DOS PEDIDOS

Os pedidos foram enquadrados em categorias, elaboradas considerando três aspectos:

a) novidade;

b) matéria descrita no estado da técnica considerado pelo examinador;

c) dados de sinergismo apresentados.

Os pedidos que tratam de uma combinação já descrita no estado da técnica (sem novidade) foram enquadrados na categoria N.

Com base nos dados de sinergismo apresentados, os pedidos foram agrupados nas seguintes categorias:

A – sinergismo não comprovado – quando não houve apresentação de testes, ou quando o examinador não considerou os testes conclusivos;

BI – combinação considerada sinérgica, mas o estado da técnica já sugere esse sinergismo;

BII - quando a combinação foi considerada sinérgica, mas não há sugestão de sinergismo no estado da técnica.

Posteriormente, os pedidos foram categorizados de acordo com o estado da técnica utilizado pelo examinador em seu parecer (Figura 8).

Na categoria 1, o estado da técnica descreve uma combinação na qual um dos componentes é idêntico ao do pedido em análise e o segundo componente é um fármaco da mesma classe terapêutica ou química.

Na categoria 2, o estado da técnica descreve uma combinação na qual um dos componentes é idêntico ao do pedido em análise e o segundo componente está descrito de maneira genérica, apenas pela classe terapêutica ou química.

Na categoria 3, o estado da técnica descreve a combinação genérica da classe terapêutica (ou química) de ambos os componentes da combinação no pedido em análise.

Na categoria 4, os dois componentes da combinação no pedido em análise estão descritos de maneira separada, em dois documentos distintos no estado da técnica, sem a sugestão da combinação entre eles.

A categorização dos pedidos analisados pode ser vista no Quadro 7.

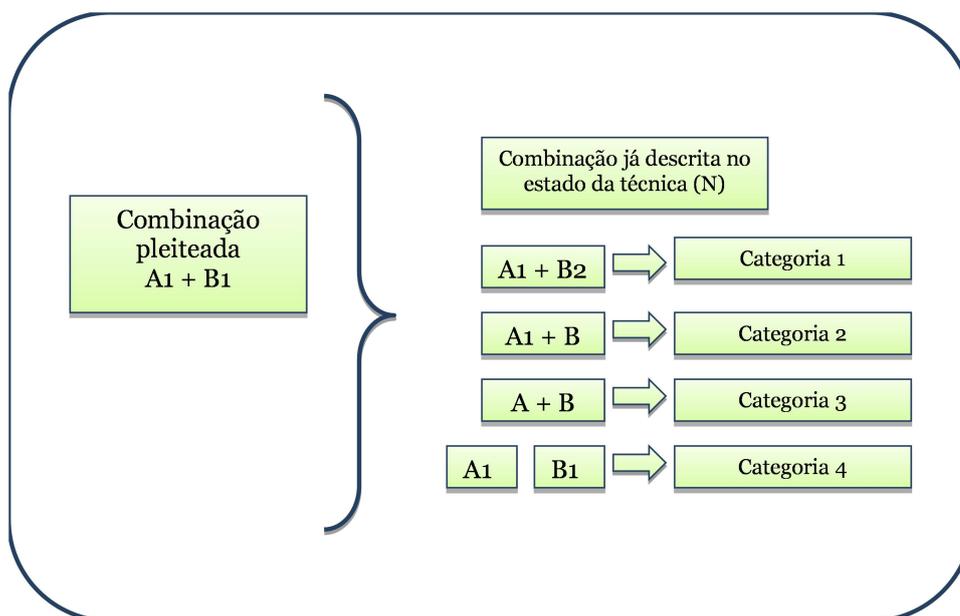


Figura 8 – Categorias dos pedidos de patente de acordo com o estado da técnica utilizado pelo examinador.

A1: fármaco específico, que pertence à classe terapêutica A; B1: fármaco específico, que pertence à classe terapêutica B; B2: fármaco diferente de B1, mas que pertence à mesma classe terapêutica B.

Quadro 7 – Categorização dos pedidos analisados

Categoria	Novidade	Estado da técnica utilizado pelo examinador				Efeito sinérgico		
	É nova?	O estado da técnica descreve uma combinação na qual um dos componentes é o mesmo da combinação pleiteada?	O segundo componente da combinação do estado da técnica é um fármaco pertencente à mesma classe terapêutica ou química do segundo componente da combinação pleiteada?	O segundo componente da combinação do estado da técnica está descrito de maneira genérica, como a família química ou terapêutica?	O estado da técnica descreve uma combinação na qual os dois componentes estão descritos de maneira genérica?	Os dois componentes da combinação pleiteada estão descritos em documentos separados do estado da técnica?	O examinador considerou a combinação pleiteada sinérgica?	O estado da técnica também descreve sinergismo?
1A	SIM	SIM	SIM				NÃO	
1BI	SIM	SIM	SIM				SIM	SIM
1BII	SIM	SIM	SIM				SIM	NÃO
2A	SIM	SIM		SIM			NÃO	
2BI	SIM	SIM		SIM			SIM	SIM
2BII	SIM	SIM		SIM			SIM	NÃO
3A	SIM	NÃO			SIM		NÃO	
3BI	SIM	NÃO			SIM		SIM	SIM
3BII	SIM	NÃO			SIM		SIM	NÃO
4A	SIM					SIM	NÃO	
4BI	SIM					SIM	SIM	SIM
4BII	SIM					SIM	SIM	NÃO
N	SIM							

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1 PRIMEIRA FASE

1.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Apesar de o presente estudo compreender uma abordagem quantitativa dos dados, não foi possível realizar um levantamento exaustivo de documentos patentários. As limitações do método utilizado residem na dificuldade de acesso aos arquivos dos pedidos depositados, em especial na dificuldade de acesso aos pareceres técnicos realizados pelos três escritórios em estudo. Desta forma, a amostragem utilizada foi não probabilística, ou seja, os documentos utilizados foram selecionados porque estavam prontamente disponíveis (amostra por conveniência). Apesar deste tipo de amostragem não permitir a extrapolação das informações sobre a população com rigor estatístico, a metodologia foi considerada adequada para os objetivos do estudo, que visa, em especial, uma comparação dos pedidos examinados no Brasil com os pedidos examinados nos Estados Unidos e na Europa.

Outra limitação da estratégia de busca utilizada foi a grande quantidade de resultados não significativos recuperados, tendo em vista que a palavra *combinação* pode ser empregada em diferentes contextos (como, por exemplo, combinação de reagentes). Também foram encontrados muitos pedidos nos quais uma combinação está descrita, mas não é a invenção do pedido (por exemplo, pedidos de forma farmacêutica para uma combinação conhecida). Essa limitação foi superada pela análise individual do título e resumo de cada um dos documentos.

Ademais, somente foram encontrados pedidos que possuem a palavra *combinação* e suas variantes no resumo. Pedidos de combinação farmacêutica que possuem, por exemplo, a redação “*composição que compreende o fármaco X e o fármaco Y*” não foram encontrados. Tal matéria caracteriza uma combinação de dois fármacos (X e Y), mas não apresenta a palavra “combinação” em sua descrição. No entanto, a utilização da palavra-chave foi crucial para a exequibilidade da pesquisa, tendo em vista que a busca utilizando apenas a data de corte (depósitos entre 1998-

2002) e a CIP retornou um grande número de documentos, impossibilitando a análise individual de todos. Em avaliações preliminares observou-se que a utilização de outros termos relacionados com combinações farmacêuticas, como “associação” e “associado”, aumentava o número de documentos não significativos encontrados na busca, por esse motivo esses termos não foram utilizados como palavra-chave.

1.2 SELEÇÃO, ANÁLISE PRÉVIA E OBTENÇÃO DOS DOCUMENTOS ENCONTRADOS

A busca preliminar por pedidos de patentes de combinação farmacêutica depositados no Brasil entre 1998 e 2002 recuperou 737 documentos.

Apesar da utilização das palavras-chave *combinação*, *combinado* e *combinando*, foram recuperados pedidos que não contemplavam uma combinação farmacêutica, já que muitos pedidos apresentavam as palavras-chave em outros contextos. Por exemplo, foram recuperados pedidos relacionados a processos químicos, com a redação “o reagente X é combinado com o reagente Y”.

Outra situação comum foi a seleção de pedidos relativos a novos compostos. Pedidos que tratam de novas moléculas farmacêuticas, em geral incluem reivindicações do processo de fabricação, composições e combinações compreendendo as novas moléculas. Nesses casos, as combinações pleiteadas são descritas de maneira genérica, incluindo a combinação dos novos compostos com qualquer outro composto farmacêutico. Desta forma, a atividade inventiva de tais combinações não é examinada utilizando os critérios de combinação, uma vez que quando os compostos são considerados novos e inventivos, automaticamente as combinações compreendendo os mesmos também são concedidas. Esses pedidos não foram considerados no presente estudo.

A leitura do título e do resumo dos 737 pedidos recuperados na busca permitiu a seleção de 390 pedidos que se referiam a uma combinação farmacêutica (Tabela 1). Dos pedidos inicialmente recuperados, 53% realmente descreviam uma combinação farmacêutica como invenção.

Tabela 1 – Número de pedidos de patentes de combinação farmacêutica depositados no Brasil no período de 1998 a 2002

	Pedidos encontrados na busca preliminar					Total
	1998	1999	2000	2001	2002	
Combinação farmacêutica	52	73	73	93	99	390
Outros	50	66	57	75	99	347
Total	102	139	130	168	198	737

A análise dos 390 documentos selecionados nesta primeira etapa mostrou que os Estados Unidos foram o país com o maior número de depositantes de pedidos de patente de combinação farmacêutica no Brasil (Tabela 2).

Tabela 2 – Países com maior número de depositantes de pedidos de patente de combinação farmacêutica depositados no Brasil entre 1998 e 2002

País do depositante	Número de pedidos depositados
Estados Unidos (US)	175
Alemanha (DE)	54
Suíça (CH)	48
Suécia (SE)	23
Reino Unido (GB)	20
Itália (IT)	12
Japão (JP)	8
Holanda (NL)	8
França (FR)	6
Canadá (CA)	5
Brasil (BR)	4

Estão descritos apenas os dez primeiros países, além do Brasil.

O depósito realizado por residentes brasileiros (quatro pedidos) representou 1% do total de depósitos. O resultado está em harmonia com dados da literatura, que evidenciam que os estrangeiros são os maiores depositantes de pedidos de patentes farmacêuticas no Brasil (EPSZTEJN, 1998; PINHEIRO, 1999; VASCONCELLOS, 2003; JANNUZZI, 2008). Entre os depositantes nacionais, dois

eram pessoas físicas, um pedido foi depositado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul e outro pela empresa Biossintética.

Dos 390 pedidos selecionados, apenas 144 tiveram o exame técnico concluído no Brasil e possuíam decisão proferida na data da consulta à RPI. Os outros 246 pedidos foram arquivados por motivos diversos (falta de pagamento da anuidade, falta de cumprimento de exigências, entre outros) ou ainda se encontravam em exame na data da consulta.

Na tabela 3 estão especificados os últimos despachos publicados na RPI dos 390 pedidos analisados.

Tabela 3 – Situação dos pedidos de patente de combinação farmacêutica depositados no Brasil no período de 1998 a 2002 na data da análise

Despacho na RPI	Ano de depósito do pedido					Total
	1998	1999	2000	2001	2002	
8.6 - Pedido arquivado, falta de pagamento da anuidade	14	26	29	49	70	188
9.1 - Pedido deferido	1	0	7	2	3	13
9.2 - Pedido indeferido	28	37	28	25	13	131
10.1 - Desistência	0	0	0	1	1	2
11.1 - Pedido arquivado, não foi requerido o exame	6	9	6	9	5	35
11.2 - Pedido arquivado, não houve manifestação após exigência	3	0	2	0	1	6
11.5 - Pedido arquivado, não foram atendidas as exigências do Art. 34	0	0	0	4	0	4
7.1 ou 6.1 - Pedido em análise*	0	1	1	3	6	11
Total	52	73	73	93	99	390

*Pedido com exame iniciado (publicação 6.1 ou 7.1) e não concluído na data da consulta, agosto-setembro de 2016.

Uma quantidade expressiva de pedidos foi abandonada pelo depositante, seja por meio de uma desistência formal, falta de pagamento da anuidade ou por não manifestação nos prazos legais.

Muitas vezes, no momento do desenvolvimento da invenção ainda não é possível determinar o valor comercial da mesma e, após o depósito do pedido, o requerente conclui que aquela invenção não será interessante e abandona o pedido. Outras vezes, o depositante está interessado no depósito apenas para compor um portfólio ou para justificar gastos com pesquisa e desenvolvimento, e deposita pedidos que são abandonados posteriormente.

Outro fator que pode levar ao abandono dos pedidos é a demora na decisão de um pedido pelo INPI (*backlog*). Conforme dados publicados em 2014 pelo Instituto, 67% das patentes de invenção foram concedidas após mais de 10 anos do depósito (INPI, 2015). Especificamente para os produtos farmacêuticos, o tempo médio para a decisão em 2016 foi de 13,11 anos e em 2017 subiu para 13,47 anos (INPI, 2017).

O artigo 229-C da LPI (que foi incluído pela lei 10.196, de 2001) dispõe que “A concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos dependerá da prévia anuência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA”. A anuência prévia tem como objetivo proteger o interesse social de possíveis riscos à saúde pública e ao desenvolvimento tecnológico do país (BASSO, 2004), no entanto, contribui para a demora na conclusão do exame desse tipo de pedido.

Em 2012, a Portaria Interministerial N^o. 1.065, de 24 de maio de 2012 estabeleceu o fluxograma da análise de pedidos de patentes de produtos e processos farmacêuticos, no qual o pedido é examinado pela ANVISA antes de ser examinado pelo INPI. Com isso, o tempo de exame dos pedidos farmacêuticos aumentou, tendo em vista que em 2012 os pedidos que ainda não haviam sido decididos foram enviados a Anvisa para receber (ou não) a anuência prévia. Considerando o tempo de *backlog* de aproximadamente dez anos, os pedidos depositados em 2002/2003 foram os primeiros enviados a Anvisa, o que justifica o fato de ainda existirem pedidos depositados em 2002 em exame no Instituto, conforme evidenciado na tabela 3.

Dos 144 pedidos decididos, 13 foram deferidos e 131 indeferidos pelo INPI em primeira instância³¹, uma taxa de um pedido deferido para dez pedidos indeferidos.

³¹ As decisões proferidas na fase de recurso prevista no artigo 212 da LPI não foram consideradas.

Os pedidos indeferidos (despacho 9.2) incluem 40 indeferidos por motivo de não manifestação do requerente após o despacho de ciência do parecer (despacho 7.1). Nesses casos, o requerente não apresenta resposta após a publicação de um parecer técnico desfavorável³². Estes pedidos foram desconsiderados, uma vez que não possuem um parecer técnico final com a decisão do examinador.

Assim, os pedidos selecionados para a etapa seguinte deste estudo totalizaram 104, incluindo 13 pedidos deferidos mais 91 pedidos indeferidos que tiveram um parecer técnico de decisão final.

Após o levantamento dos depósitos no USPTO e EPO de pedidos de patentes da família dos 104 pedidos selecionados, verificou-se que 93 possuíam um documento correspondente depositado e decidido nos Estados Unidos e na Europa.

Esses 93 pedidos foram então buscados novamente no site do INPI, com o objetivo de obter os pareceres técnicos e petições apresentadas. No entanto, estes documentos só estavam disponíveis para 58 pedidos. Na busca pelos documentos, realizada entre agosto e setembro de 2016, observou-se que o site do INPI ainda não disponibilizava de maneira digital todos os documentos dos pedidos. Conforme dados do Relatório de Atividades 2015-2017 do INPI (INPI, 2017), a partir de 2015 os documentos em papel apresentados ao Instituto começaram a ser imediatamente digitalizados. No entanto, a virtualização dos documentos de patentes ainda não estava concluída. Portanto, os documentos dos pedidos selecionados no presente estudo, os quais possuem data de depósito entre 1998 e 2002, ainda foram depositados em papel e não foram digitalizados. Segundo o mesmo Relatório, problemas e erros ainda são observados durante a digitalização dos documentos, impedindo que o acervo de patentes disponível aos usuários esteja completo.

Na figura 9 vê-se um resumo dos dados obtidos. Foi selecionado um total de 58 pedidos de patentes de combinação farmacêutica depositados e decididos no Brasil, que possuem correspondentes nos Estados Unidos e na Europa.

Art. 212 – Salvo expressa disposição em contrário, das decisões de que trata esta Lei cabe recurso, que será interposto no prazo de 60 (sessenta) dias.

³² Art. 36 da LPI: Quando o parecer for pela não patenteabilidade ou pelo não enquadramento do pedido na natureza reivindicada ou formular qualquer exigência, o depositante será intimado para manifestar-se no prazo de 90 (noventa) dias. § 1º Não respondida a exigência, o pedido será definitivamente arquivado.

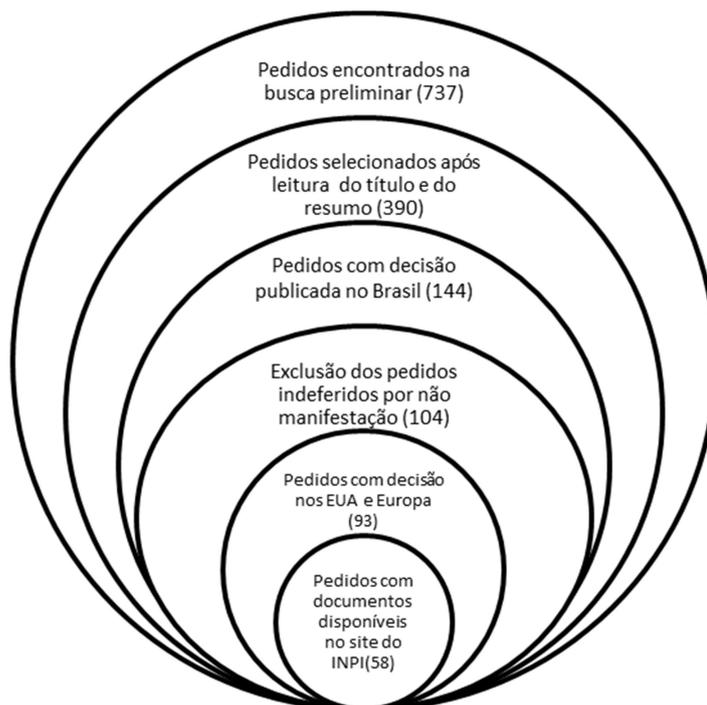


Figura 9 – Número de pedidos selecionados após as diversas etapas.

1.3 PEDIDOS DESCONSIDERADOS APÓS ANÁLISE DETALHADA DA MATÉRIA PLEITEADA

Após a leitura de todos os documentos dos 58 pedidos selecionados (quadros reivindicatórios apresentados, relatório descritivo e pareceres técnicos) alguns pedidos foram desconsiderados, por diferentes motivos.

Pedidos com as reivindicações de combinação excluídas do quadro reivindicatório após o início do exame

Em 13 pedidos depositados no Brasil as reivindicações de combinação foram excluídas do quadro reivindicatório pelo requerente após o início do exame. Em todos os casos, foi realizado um primeiro exame técnico considerando as reivindicações de combinação. No entanto, os pareceres foram desfavoráveis à patenteabilidade das combinações pleiteadas, de modo que o requerente optou pela exclusão das mesmas do quadro reivindicatório.

Muitos destes pedidos descreviam um método terapêutico ou um esquema de dosagem de medicamentos. Em um deles, o quadro reivindicatório apresentou, em sua reivindicação principal, uma formulação farmacêutica que compreende metformina em combinação com outro agente hipoglicemiante, em especial a gliburida. Entretanto, conforme discutido no próprio relatório descritivo do pedido, esta combinação já era conhecida do estado da técnica na data de depósito do pedido. Desse modo, as reivindicações de combinações foram rejeitadas pelo INPI, com base no artigo 11 da LPI, e excluídas do quadro reivindicatório após o primeiro exame. De fato, o pedido não estava relacionado com a combinação dos ativos farmacêuticos, mas sim com o esquema de dosagem dos componentes. Os exemplos do pedido evidenciam vantagens na eficácia quando uma baixa dosagem dos componentes é utilizada. Segundo o relatório descritivo, a formulação pleiteada é empregada em uma dosagem para fornecer de 800 a 1600 mg de metformina por dia, em dose única ou dividida em até quatro vezes. Portanto, apesar do objeto pleiteado no pedido estar na forma de uma combinação, a matéria desenvolvida está relacionada a um esquema de dosagem, que pode ser considerado um método terapêutico. De acordo com o artigo 10 (VIII) da LPI, métodos terapêuticos não são considerados invenção e, portanto, não são passíveis de proteção.

A estratégia de “mascarar” matérias não patenteáveis em outras formas nas reivindicações é uma prática comum na redação de pedidos de patentes e encontra-se até mesmo descrita no Manual de Elaboração de Patentes da OMPI, que sugere a alteração do formato das reivindicações, tendo em vista que vários países excluem métodos de tratamento da matéria patenteável em suas leis (OMPI, 2007). Assim, em pedidos nos quais a invenção está relacionada a um método terapêutico ou a esquema de dosagem, é comum os requerentes apresentarem as reivindicações na forma de combinação, na tentativa de obterem o privilégio.

Pedidos relacionados a aspectos farmacotécnicos

Foram identificados, também, 12 pedidos que apresentavam reivindicações de combinação farmacêutica, mas, na realidade, a invenção desenvolvida estava relacionada a aspectos farmacotécnicos da composição. Nestes casos, a combinação em si dos ingredientes ativos já era conhecida do estado da técnica e a matéria desenvolvida nos pedidos se referia a melhorias na formulação, como o sistema de liberação ou utilização de excipientes específicos.

Este é o caso, por exemplo, de um pedido no qual a reivindicação principal refere-se a uma combinação de ácido hialurônico e sulfato de condroitina, uma combinação já conhecida do estado da técnica no momento do depósito. O foco do pedido foi o desenvolvimento de uma formulação viscoelástica com dosagens específicas dos componentes, a qual visa aperfeiçoar o comportamento da formulação durante cirurgias de catarata.

Em casos semelhantes, nos quais o pedido não se refere à combinação dos ativos, o exame técnico não leva em consideração os parâmetros utilizados para a combinação, mas sim para a formulação. Por esse motivo, os pedidos enquadrados nesse caso foram descartados do estudo.

Outros casos

Em quatro pedidos, a invenção era um novo composto e as reivindicações incluíam a combinação deste composto com outros fármacos. Neste caso, o exame técnico considera a novidade e a atividade inventiva do composto, e não da combinação.

Foi encontrado ainda um pedido referente a uma combinação para fins alimentícios, o qual também foi desconsiderado.

1.4 RESUMO DA SELEÇÃO DOS PEDIDOS

Após a leitura completa dos 58 pedidos selecionados, 30 foram desconsiderados por apresentarem matéria não relevante para os objetivos do estudo.

Os 28 pedidos restantes reuniam todas as seguintes características: depósito no Brasil entre 1998 e 2000 (Tabela 4); decisão publicada; documento da mesma família depositado e decidido nos Estados Unidos e na Europa e matéria pleiteada referente a uma combinação de ativos farmacêuticos.

Tabela 4 – Ano de depósito, no Brasil, dos pedidos selecionados para a segunda fase

Ano de depósito do pedido brasileiro	Número de pedidos selecionados
1998	4
1999	2
2000	10
2001	7
2002	5
TOTAL	28

1.5 PEDIDOS DEPOSITADOS NOS ESTADOS UNIDOS E NA EUROPA

Para cada um dos 28 pedidos depositados no Brasil foram obtidos também os documentos dos pedidos depositados na Europa e nos Estados Unidos. No entanto, nem sempre os pareceres técnicos dos escritórios europeu e americano estavam disponíveis. Casos nos quais os pedidos foram abandonados após o início do exame também foram observados. Ademais, após a leitura dos pareceres técnicos e dos quadros reivindicatórios apresentados após o início do exame, contactou-se que, em alguns pedidos, as reivindicações de combinação foram excluídas (Tabela 5).

Exame técnico não disponível

Para dois pedidos da Europa e nove pedidos dos EUA, os exames técnicos não estavam disponíveis na data da análise (setembro de 2016). Apesar disso, estes pedidos foram considerados nas etapas subsequentes do estudo. Para tais pedidos não foi possível identificar, por exemplo, quais os documentos do estado da técnica utilizados pelo examinador, mas foi possível verificar se o pedido foi concedido e qual a matéria do quadro reivindicatório concedido.

Reivindicações de combinação excluídas do quadro reivindicatório

Em alguns casos, a matéria pleiteada no último quadro reivindicatório dos pedidos depositados na Europa e nos Estados Unidos era diferente da matéria pleiteada no Brasil. Nesses casos, as reivindicações de combinação foram excluídas dos quadros reivindicatórios após o início do exame ou, quando mantidas,

apresentavam componentes diferentes. Foram identificados dois pedidos na Europa e sete pedidos nos EUA nessa situação.

Nos oito pedidos depositados nos EUA nos quais a matéria pleiteada foi alterada, as reivindicações de combinação foram excluídas e as reivindicações de uso e método terapêutico foram mantidas. Nestes casos, o objeto desenvolvido pelo requerente se refere ao esquema de dosagem ou ao uso da combinação, e não à combinação farmacêutica *per se*.

Nos EUA, a Lei de Patentes (*Title 35, United States Code*) define como patenteável a invenção ou descoberta de qualquer processo, manufatura, composição útil, ou qualquer melhoria nova e útil³³. Ou seja, ao contrário do Brasil e da Europa, onde há a necessidade de aplicação industrial para a concessão de patentes, a lei americana exige a “utilidade” do objeto. Aqui, o significado de “utilidade” e “aplicação industrial” é distinto, tendo em vista que os EUA consideram, em geral, que toda invenção possui alguma utilidade (WIPO, 2007). Ademais, a lei americana não coloca nenhuma exclusão para o patenteamento de métodos terapêuticos³⁴, como ocorre nos instrumentos legais do Brasil e da Europa. No Brasil, o artigo 10 da LPI dispõe que técnicas e métodos operatórios ou cirúrgicos, bem como métodos terapêuticos ou de diagnóstico, para aplicação no corpo humano ou animal, não são considerados invenção. De maneira similar, o artigo 53 da Convenção de Patentes da Europa (EPC) apresenta como exceção ao patenteamento os métodos médicos que compreendem métodos de tratamento e diagnóstico no corpo humano e de animais.

Em resumo, a lei americana permite patentes de uso de fármacos e esquemas de dosagem. Para um dos pedidos enquadrados nessa situação, no último quadro apresentado no Brasil foi pleiteada uma combinação para tratamento de câncer, caracterizada por compreender um inibidor de angiogênese e um inibidor da enzima óxido nítrico sintase. O pedido foi indeferido com base no artigo 13, da LPI, ou seja, o examinador considerou que a combinação pleiteada era desprovida de atividade inventiva, tendo em vista que o estado da técnica já descrevia a

³³ 35 U.S.C. 101 *Invention patentable. Whoever invents or discovers any new and useful process, machine, manufacture, or composition of matter, or any new and useful improvement thereof, may obtain a patent therefor, subject to the conditions and requirements of this title.*

³⁴ Apesar de permitir patentes de método terapêutico, a lei americana não permite o *enforcement* da patente sobre profissionais que executem tal método, conforme 35 U.S.C. 287 (c).

utilização de inibidores de angiogênese e inibidores da óxido nítrico sintase para o tratamento do câncer.

Nos EUA, a patente correspondente foi concedida, no entanto, sem as reivindicações de combinação. O quadro reivindicatório da patente americana possui 19 reivindicações, todas referentes ao método terapêutico. A reivindicação principal refere-se a um método para o tratamento de uma doença, envolvendo a angiogênese ativa, que compreende administrar a um mamífero um agente de lesão vascular e um inibidor da formação de óxido nítrico. Na Europa, a combinação pleiteada foi patenteada.

Em outro caso, o pedido depositado no Brasil pleiteia a composição que compreende um derivado de distamicina acrilóila e um agente de alquilação. O pedido brasileiro foi indeferido, pois o INPI considerou que a matéria não possuía atividade inventiva, já que o estado da técnica sugeria o efeito sinérgico da combinação de ligantes na fenda menor do DNA (como as distamicinas acrilóilas) e agentes alquilantes.

A patente americana, por sua vez, foi concedida. O quadro reivindicatório possui reivindicações de método de tratamento de um mamífero sofrendo de câncer de colón ou leucemia que compreende administrar um derivado distamicina acrilóila na concentração de 0,26 – 0,4 mg/kg/dia e cisplatina na concentração de 2,0 – 5,9 mg/kg/dia. A patente também contempla métodos para diminuir os efeitos adversos de perda de peso e tratamento de câncer de mama. O examinador da Europa considerou a combinação pleiteada inventiva.

Nos dois exemplos citados, o pedido americano original incluía reivindicações de composição ou combinação, idêntico ao pleiteado no Brasil. No entanto, após as objeções quanto à atividade inventiva de tais composições por parte do escritório americano, as reivindicações foram retiradas, restando apenas aquelas de método, permitidas no país.

Estas observações seriam um indicativo de que os EUA, nestes casos, manteriam uma posição semelhante à do Brasil, sustentando a objeção de falta de atividade inventiva da combinação.

Pedidos abandonados

Em seis casos nos EUA e um na Europa, o pedido foi abandonado após o início do exame. Nestes casos foram emitidos pareceres desfavoráveis ao

patenteamento do objeto pleiteado e o requerente abandonou o pedido por completo.

Pode-se supor que, após o início do exame, o requerente entendeu que a matéria não seria concedida por falta de atividade inventiva das combinações. Ou seja, com base no estado da técnica e nos argumentos apresentados pelo examinador, o requerente concordou e retirou o pedido de proteção da matéria.

Tabela 5 – Situação dos documentos dos pedidos depositados na Europa e nos Estados Unidos (continua)

Formulário	Europa	USA
1	Todos documentos disponíveis	Exame técnico não disponível
2	Pedido sem suficiência descritiva.	Atividade inventiva não analisada ³⁵
3	Todos documentos disponíveis	Combinação foi excluída
4	Exame técnico não disponível	Exame técnico não disponível
5	Todos documentos disponíveis	Todos documentos disponíveis
6	Combinação foi excluída	Exame técnico não disponível
7	Todos documentos disponíveis	Pedido abandonado
8	Todos documentos disponíveis	Todos documentos disponíveis
9	Exame técnico não disponível	Todos documentos disponíveis
10	Todos documentos disponíveis	Exame técnico não disponível
11	Combinação foi excluída	Pedido abandonado
12	Todos documentos disponíveis	Exame técnico não disponível
13	Todos documentos disponíveis	Combinação foi excluída
14	Todos documentos disponíveis	Pedido abandonado
15	Todos documentos disponíveis	Combinação foi excluída
16	Todos documentos disponíveis	Exame técnico não disponível

³⁵ No pedido depositado no Brasil do formulário 2 o examinador considerou que a combinação pleiteada não estava descrita de maneira suficiente no RD. Por esse motivo, não foi realizado o exame da atividade inventiva no Brasil. Os pedidos do formulário 2 foram, portanto, excluídos do presente estudo.

Tabela 5 – Situação dos documentos dos pedidos depositados na Europa e nos Estados Unidos (conclusão).

Formulário	Europa	USA
17	Todos documentos disponíveis	Combinação foi excluída
18	Todos documentos disponíveis	Combinação foi excluída
19	Pedido abandonado	Exame técnico não disponível
20	Todos documentos disponíveis	Pedido abandonado
21	Todos documentos disponíveis	Combinação foi excluída
22	Todos documentos disponíveis	Pedido abandonado
23	Todos documentos disponíveis	Exame técnico não disponível
24	Todos documentos disponíveis	Pedido abandonado
25	Todos documentos disponíveis	Combinação foi excluída
26	Todos documentos disponíveis	Exame técnico não disponível
27	Todos documentos disponíveis	Combinação foi excluída
28	Todos documentos disponíveis	Todos documentos disponíveis

Essas três situações comprometeram a comparação do exame técnico e análise da atividade inventiva, já que não foi possível avaliar a posição final dos escritórios quanto à atividade inventiva das combinações.

Em especial, a comparação com o escritório americano ficou muito prejudicada, tendo em vista que em apenas cinco formulários todos os documentos estavam disponíveis e tratavam da mesma matéria do Brasil.

2 SEGUNDA FASE: ANÁLISE DOS DADOS DO FORMULÁRIO ANALÍTICO

2.1 INFORMAÇÕES DO ÚLTIMO QUADRO REIVINDICATÓRIO EXAMINADO

2.1.1 Descrição da reivindicação

Verificou-se que em apenas dois dos 28 formulários, a categoria da reivindicação principal (primeira reivindicação) dos últimos quadros reivindicatórios examinados no Brasil não se referia a uma combinação.

Nos formulários 7 e 12, a reivindicação principal referia-se ao uso da combinação para preparar um medicamento para o tratamento de uma doença, uma redação de reivindicação conhecida como “fórmula suíça” e utilizada para patentes de segundo uso médico. Nos dois pedidos, a composição em si (reivindicação de produto) está pleiteada em reivindicações independentes posteriores.

Portanto, a grande maioria dos pedidos nos 28 formulários apresentou a combinação como invenção principal, coerente com a metodologia utilizada no estudo, em especial devido à remoção dos pedidos que possuíam reivindicações de combinação, mas que descreviam a matéria apenas de forma genérica .

Nos últimos quadros reivindicatórios, o termo *composição* foi o mais utilizado para definir a matéria pleiteada, sendo que os termos *combinação*, *preparação farmacêutica* e *medicamento* também foram utilizados (Tabela 6). Não foi observada, em nenhum dos pedidos, uma diferenciação na condução do exame da atividade inventiva devido à utilização de qualquer um desses termos. Portanto, os termos *combinação*, *composição*, *preparação farmacêutica* e *medicamento* podem ser utilizados na definição de reivindicações que tratam de combinações compreendendo dois ou mais ativos farmacêuticos, sem impacto na determinação da atividade inventiva da matéria pelo INPI. No entanto, vale ressaltar que de acordo com as diretrizes do INPI, existem diferenças entre *composição* e *combinação*: enquanto na *combinação* os dois (ou mais) ingredientes ativos podem estar em formas farmacêuticas separadas para aplicação simultânea, em uma *composição*, todos os componentes devem estar presentes em um único produto (INPI, 2017). No

caso de todos os formulários do presente estudo, as combinações estavam compreendidas em um produto único, de modo que os termos composição e combinação foram utilizados de maneira indistinta.

Tabela 6 – Termos utilizados na definição de reivindicações que tratam de combinações farmacêuticas no último quadro reivindicatório examinado no Brasil

Termo utilizado na reivindicação	Número de pedidos
Composição	17
Combinação	6
Preparação farmacêutica	3
Medicamento	2

Em todos os pedidos o termo *compreende* foi utilizado para definir os componentes da combinação. Ou seja, todos optaram pelo uso de um termo mais amplo, que permite a presença de componentes não especificamente listados nas reivindicações.

Os componentes das combinações (ingredientes ativos) estavam definidos de maneiras distintas nos quadros reivindicatórios analisados:

a) pelo nome químico, nome do fármaco ou estrutura química. Nesses casos, está descrito apenas um composto específico, o que confere um alto grau de precisão na definição da matéria;

b) por uma fórmula Markush – estrutura básica com substituintes que possuem definições alternativas, resultando em um grupo de compostos. Quando o componente é definido por meio de uma fórmula Markush, a sua abrangência depende da quantidade de radicais e de substituintes possíveis, mas, em geral, refere-se a um grande número de compostos; ou

c) pelo mecanismo de ação. Quando os compostos são definidos por meio da maneira como agem no organismo, por exemplo, inibidores de determinada enzima,

a definição da matéria é ampla, permitindo uma quantidade ainda maior de compostos³⁶.

Nem sempre os dois (ou mais) componentes de uma combinação foram descritos da mesma maneira. Por exemplo, no formulário 5, o primeiro composto está definido por uma fórmula Markush, enquanto o segundo componente está definido como composto de coordenação de platina.

Na maioria dos pedidos depositados no Brasil, o último quadro reivindicatório examinado apresentou a definição da combinação mais restrita possível, quando os dois componentes estão descritos por meio do nome químico, nome do fármaco ou pela sua estrutura, conforme pode ser observado na tabela 7. No entanto, nem sempre essa descrição mais restrita estava presente no primeiro quadro reivindicatório depositado, ou seja, os requerentes restringiram as reivindicações ao longo do exame técnico no INPI.

Tabela 7 – Definição dos componentes das combinações pleiteadas no Brasil

1º componente \ 2º componente	Nome químico, nome do fármaco ou estrutura	Fórmula Markush	Mecanismo de ação
Nome químico, nome do fármaco ou estrutura	17	-	-
Fórmula Markush	2	0	-
Mecanismo de ação	2	4	3

Observou-se que os pedidos depositados na Europa e nos Estados Unidos nem sempre utilizaram a mesma definição dos quadros reivindicatórios dos respectivos pedidos brasileiros. Devido a essa diferença na maneira de descrever os componentes, pedidos da mesma família apresentaram escopos de proteção diferentes.

³⁶ Quando os componentes da combinação são descritos de maneira muito ampla, o pedido pode estar em desacordo com o artigo 25 da LPI, que dispõe: “as reivindicações deverão ser fundamentadas no relatório descritivo, caracterizando as particularidades do pedido e definindo, de modo claro e preciso, a matéria objeto da proteção”. No entanto, a adequação ao artigo 25 não foi objeto do presente estudo.

2.1.2 Escopo de proteção da matéria pleiteada

Os últimos quadros reivindicatórios examinados pelos escritórios nem sempre pleiteavam matéria idêntica, com diferenças significativas no escopo de proteção, resultado da maneira como os componentes estavam descritos e, também, da presença de características limitantes na reivindicação (como, por exemplo, dose dos componentes).

Quando o escopo de proteção no Brasil foi comparado com o escopo das combinações pleiteadas na Europa e Estados Unidos, foram observadas três situações (Tabela 8):

a) a matéria pleiteada nos quadros reivindicatórios dos pedidos da mesma família era idêntica. Por exemplo, no formulário 3, os últimos quadros examinados no Brasil e Europa contemplavam uma combinação de anlodipina com atorvastatina;

b) a matéria pleiteada no quadro europeu ou americano era mais ampla do que aquela pleiteada no Brasil. Nesse caso, o quadro depositado na Europa ou nos Estados Unidos possuía um escopo de proteção maior. Um exemplo dessa situação foi observado no formulário 17. No Brasil, o último quadro reivindicatório examinado pleiteava a combinação de um composto de fórmula 1 (definido por fórmula Markush) e hidroclorotiazida. Na Europa, por sua vez, a combinação pleiteada compreendia um composto de fórmula 1 (definido pela mesma fórmula Markush) e um diurético. Ou seja, a matéria pleiteada na Europa é mais ampla, pois a combinação inclui todo e qualquer composto considerado diurético e não apenas a hidroclorotiazida;

c) a matéria pleiteada no quadro europeu ou americano é mais restrita do que aquela pleiteada no Brasil. Neste caso, os quadros depositados na Europa e/ou nos Estados Unidos possuíam um escopo de proteção menor. Por exemplo, no formulário 10, o quadro examinado no Brasil pleiteava a combinação de tramadol com topiramato, gabapentina ou lamotrigina. No quadro americano, a combinação foi limitada a tramadol e topiramato.

Tabela 8 – Escopo de proteção do último quadro reivindicatório na Europa e nos Estados Unidos comparado ao Brasil

Formulário	Europa	USA
1	mesmo quadro	mesmo quadro
3	mesmo quadro	-
4	mesmo quadro	mais amplo
5	mesmo quadro	mais restrito
6	-	mais restrito
7	mesmo quadro	-
8	mais amplo	mais amplo
9	mais amplo	mesmo quadro
10	mesmo quadro	mais restrito
11	-	-
12	mesmo quadro	mesmo quadro
13	mesmo quadro	-
14	mesmo quadro	-
15	mesmo quadro	-
16	mesmo quadro	mesmo quadro
17	mais amplo	-
18	mais amplo	-
19	-	mesmo quadro
20	mais restrito	-
21	mesmo quadro	-
22	mesmo quadro	-
23	mais amplo	mais amplo
24	mesmo quadro	-
25	mesmo quadro	-
26	mais amplo	mais amplo
27	mesmo quadro	-
28	mesmo quadro	mesmo quadro

2.2 EXAME TÉCNICO

No Brasil, as decisões finais de primeira instância dos pedidos analisados (deferimento ou indeferimento) foram publicadas entre os anos de 2008 e 2013 (Tabela 9). O tempo médio entre o depósito dos pedidos e a decisão foi em média 10 anos e 4 meses.

Os pedidos dos formulários 8, 9 e 10, que foram deferidos, estão entre os que tiveram maior tempo para a decisão (12 anos em média), o que pode ser justificado pelo encaminhamento para a ANVISA para anuência prévia. Devido ao disposto no artigo 40 da LPI³⁷, as três patentes obtiveram um prazo de vigência de 22 anos e 2 meses, em média, excedendo o prazo normal de 20 anos.

Tabela 9 – Número de pedidos por ano de publicação do parecer técnico de decisão

Ano de publicação do parecer técnico de decisão	Número de pedidos
2008	3
2009	2
2010	10
2011	4
2012	6
2013	3

No Brasil, 71% dos pedidos foram decididos após publicação de dois pareceres técnicos. O tempo transcorrido entre a publicação do primeiro parecer e do parecer final de decisão foi, em média, 16 meses, considerando os 28 pedidos analisados. No entanto, a maioria dos pedidos foi decidida seis a dez meses após o primeiro exame (Figura 10). Esse intervalo de tempo foi maior para os pedidos

³⁷ Art. 40. A patente de invenção vigorará pelo prazo de 20 (vinte) anos e a de modelo de utilidade pelo prazo 15 (quinze) anos contados da data de depósito. Parágrafo único. O prazo de vigência não será inferior a 10 (dez) anos para a patente de invenção e a 7 (sete) anos para a patente de modelo de utilidade, a contar da data de concessão, ressalvada a hipótese de o INPI estar impedido de proceder ao exame de mérito do pedido, por pendência judicial comprovada ou por motivo de força maior.

concedidos (média de 32 meses), tendo em vista que os mesmos foram encaminhados para a ANVISA para anuência prévia.

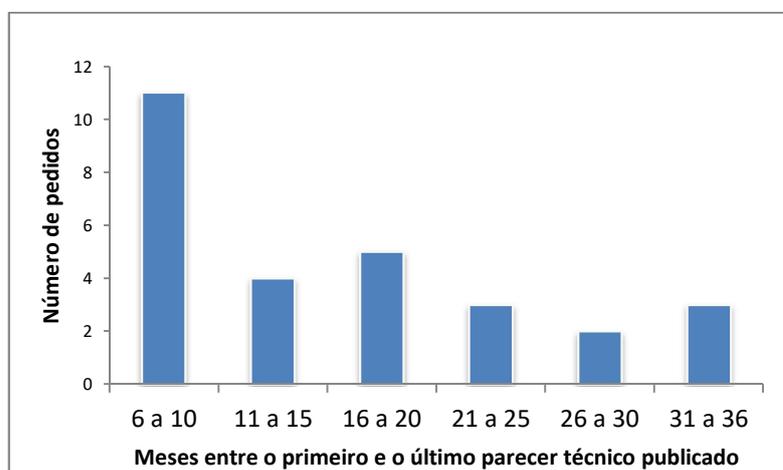


Figura 10– Tempo transcorrido entre a publicação do primeiro parecer técnico e o último parecer de decisão.

2.2.1 Atividade inventiva

Na tabela 10 estão apresentados os dados acerca da aferição da atividade inventiva dos pedidos examinados pelos escritórios do Brasil, Europa e Estados Unidos. Estão igualmente identificados os casos nos quais as reivindicações da combinação foram excluídas do quadro e nos quais o pedido foi abandonado.

Tabela 10 – Aferição da atividade inventiva nos exames técnicos no Brasil, Europa e Estados Unidos (continua)

Formulário	Possui atividade inventiva?		
	Brasil	Europa	USA
1	Não	Sim	Sim
3	Não	Sim	Excluída
4	Não	Sim	Sim
5	Não	Sim	Sim
6	Não	Excluída	Sim
7	Não	Sim	Abandonado
8	Sim	Sim	Sim
9	Sim	Sim	Sim

Tabela 10 – Aferição da atividade inventiva nos exames técnicos no Brasil, Europa e Estados Unidos (conclusão)

Formulário	Possui atividade inventiva?		
	Brasil	Europa	USA
10	Sim	Sim	Sim
11	Sim	Excluída	Abandonado
12	Não	Sim	Sim
13	Não	Sim	Excluída
14	Não	Sim	Abandonado
15	Não	Sim	Excluída
16	Não	Sim	Sim
17	Não	Sim	Excluída
18	Não	Sim	Excluída
19	Não	Abandonado	Sim
20	Não	Sim	Abandonado
21	Não	Sim	Excluída
22	Não	Sim	Abandonado
23	Não	Sim	Sim
24	Não	Sim	Abandonado
25	Não	Sim	Excluída
26	Não	Sim	Sim
27	Não	Sim	Excluída
28	Não	Sim	Não

Constatou-se uma grande diferença no número de pedidos considerados inventivos no Brasil quando comparados com os outros escritórios. Entre os pedidos que tiveram a atividade inventiva analisada, apenas 15% foram considerados inventivos no Brasil, enquanto que na Europa e Estados Unidos, essa taxa foi de 100% e 90%, respectivamente.

Na tabela 11 estão condensados os resultados do exame da atividade inventiva, levando em consideração o escopo de proteção do último quadro reivindicatório examinado.

Combinações descritas de maneira mais ampla do que as pleiteadas (e negadas) no Brasil foram consideradas inventivas tanto na Europa quanto nos Estados Unidos, sugerindo que o Brasil aplica um maior rigor na análise da atividade inventiva de combinações farmacêuticas do que os escritórios da Europa e Estados Unidos.

Tabela 11 – Resumo dos resultados do exame da atividade inventiva dos pedidos, considerando o escopo de proteção do último quadro reivindicatório examinado

	Brasil	Europa	Estados Unidos
Inventivos	4	24, sendo: - 17 com o mesmo quadro do Brasil - 6 com quadro mais amplo que o do Brasil - 1 com quadro mais restrito que o do Brasil	12, sendo: - 5 com o mesmo quadro do Brasil - 4 com quadro mais amplo que o do Brasil - 3 com quadro mais restrito que o do Brasil
Não inventivos	23	-	1 com o mesmo quadro
Combinação excluída	-	2	8
Abandonados	-	1	6

Para um melhor entendimento desse procedimento, as duas variáveis principais para a determinação da atividade inventiva de combinações farmacêuticas – obviedade em relação ao estado da técnica e presença de dados de sinergismo – consideradas no preenchimento do formulário analítico serão discutidas a seguir.

2.2.2 Estado da técnica

Por meio do formulário analítico verificou-se quais documentos do estado da técnica foram utilizados pelos examinadores para o exame da atividade inventiva.

Na tabela 12 está apresentada uma comparação entre o estado da técnica utilizado no Brasil e nos outros escritórios, além da categoria atribuída a cada pedido.

Tabela 12 – Estado da técnica utilizado nos exames técnicos e categoria dos pedidos (continua)

Formulário	Brasil		Europa		EUA	
	Categoria	Utilizou os mesmos documentos do Brasil?	Categoria	Utilizou os mesmos documentos do Brasil?	Categoria	
1	4	NÃO	4	Exame não disponível	-	
3	4	SIM	4	Excluída		
4	1	Exame não disponível	-	Exame não disponível	-	
5	3	SIM	3	SIM	3	
6	N	Excluída	-	Exame não disponível	-	
7	2	SIM	2	Abandonado	-	
8	2	SIM	2	SIM	2	
9	2	SIM	2	SIM	2	
10	4	NÃO	2	Exame não disponível	-	
11	1	Excluída	-	Abandonado	-	
12	4	SIM	4	Exame não disponível	-	
13	1	NÃO	1	Excluída	-	
14	1	SIM	1	Abandonado	-	
15	2	SIM	2	Excluída	-	
16	3	NÃO	2	Exame não disponível	-	
17	4	SIM	4	Excluída	-	
18	1	SIM	1	Excluída	-	
19	4	Abandonado	-	Exame não disponível	-	
20	N	SIM	3	Abandonado	-	
21	2	SIM	2	Excluída	-	
22	3	SIM	3	Abandonado	-	
23	1	SIM	1	Exame não disponível	-	

Tabela 12 – Estado da técnica utilizado nos exames técnicos e categoria dos pedidos (conclusão)

Formulário	Brasil		Europa		EUA	
	Categoria	Utilizou os mesmos documentos do Brasil?	Categoria	Utilizou os mesmos documentos do Brasil?	Categoria	
24	2	SIM	2	Abandonado	-	
25	1	NÃO	1	Excluída	-	
26	4	NÃO	4	Exame não disponível	-	
27	1	NÃO	1	Excluída	-	
28	1	SIM	1	NÃO	4	

Legenda: Categoria 1: o estado da técnica descreve um combinação na qual um dos componentes é idêntico ao do pedido e o segundo componente é um fármaco da mesma classe terapêutica; Categoria 2: o estado da técnica descreve um combinação na qual um dos componentes é idêntico ao do pedido e o segundo componente está descrito de maneira genérica, pela classe terapêutica ou química; Categoria 3: o estado da técnica descreve a combinação genérica da classe terapêutica ou química; e Categoria 4: os componentes da combinação estão descritos em documentos distintos do estado da técnica.

Houve grande variação entre as categorias e não foi possível correlacioná-las com a aferição ou não da atividade inventiva nos escritórios. No Brasil, apesar de dois dos quatro pedidos deferidos pertencerem à categoria 2, outros cinco pedidos categorizados como 2 não foram considerados inventivos. Pedidos enquadrados em todas as quatro categorias foram considerados não inventivos.

Já na Europa, todos os pedidos foram considerados inventivos, independente da categoria, sugerindo que a determinação da atividade inventiva de combinações não pode ser relacionada com o tipo do estado da técnica utilizado, mas sim com a avaliação, caso a caso, da matéria pleiteada, do estado da técnica e do sinergismo.

A seguir são apresentados alguns exemplos demonstrando os diferentes entendimentos dos examinadores quanto a estes parâmetros.

Pedidos com estado da técnica diferente

Com base na tabela 12, constata-se que em sete pedidos foram utilizados documentos diferentes pelos escritórios do Brasil e da Europa e, em seis deles, a decisão sobre a presença de atividade inventiva também foi diferente. Entretanto, a análise dos pareceres técnicos revelou que a diferença no estado da técnica não foi o fator determinante para a diferença na avaliação da atividade inventiva. Nos formulários 1, 13 e 16, por exemplo, o requerente apresentou dados experimentais

com o objetivo de demonstrar o sinergismo das combinações durante o exame na Europa, mas não apresentou no Brasil. Nos três casos, a ausência do sinergismo foi o fator chave para o não reconhecimento de atividade inventiva por parte do examinador brasileiro. Nos pedidos dos formulários 25 e 27, os documentos do estado da técnica utilizados foram diferentes, mas a matéria descrita nos mesmos era equivalente, tanto que a categoria dos dois pedidos também foi a mesma. Já no formulário 26, o examinador brasileiro considerou mais documentos do estado da técnica do que os apresentados na Europa³⁸. No entanto, os documentos excedentes não forneceram novos conhecimentos específicos, apenas complementaram o estado da técnica já destacado pelos documentos utilizados na Europa e corroboraram para a decisão de falta de atividade inventiva.

Por outro lado, no formulário 10, INPI e EPO concordaram com a atividade inventiva para a combinação pleiteada, apesar de utilizarem documentos diferentes do estado da técnica em suas análises. O pedido tratava da combinação de tramadol com fármacos anticonvulsivantes. No exame realizado no Brasil, o examinador considerou três documentos do estado da técnica, os quais descreviam, isoladamente, as atividades analgésicas do tramadol e de fármacos anticonvulsivantes. Segundo o examinador, a combinação de dois fármacos analgésicos com a finalidade de se obter uma composição analgésica seria óbvia. No entanto, o requerente apresentou um estudo demonstrando o efeito sinérgico das combinações pleiteadas, de forma que o examinador brasileiro as considerou inventivas, e o pedido brasileiro foi categorizado como 4 (o estado da técnica descreve os componentes de combinação em documentos diferentes).

Já na Europa, foi utilizado um artigo científico descrevendo uma combinação de tramadol e benzodiazepínicos, de modo que a combinação tramadol e anticonvulsivantes foi considerada sem novidade. Para superar esta objeção, o requerente restringiu o quadro reivindicatório para as combinações exemplificadas no RD e que demonstraram sinergismo. Desse modo, o quadro reivindicatório concedido foi igual ao concedido no Brasil. O pedido na Europa, no entanto, foi categorizado como 2, já que um dos componentes da combinação pleiteada

³⁸ Isso não significa, necessariamente, que o Brasil citou um número maior de documentos em seu parecer do que a Europa. Para essa análise, foram considerados apenas os documentos citados e discutidos especificamente para o exame da atividade inventiva nos pareceres técnicos.

(tramadol) é idêntico ao do documento do estado da técnica (tramadol) e o outro componente é descrito de maneira genérica.

Neste caso, apesar das diferenças no estado da técnica considerado, as decisões nos dois escritórios foram iguais. No entanto, no Brasil, os resultados do sinergismo foram determinantes para o estabelecimento do escopo de proteção concedido, enquanto na Europa, o estado da técnica considerado foi responsável pela limitação do quadro reivindicatório.

Na comparação com o escritório americano, em apenas um formulários (28) foi utilizado um estado da técnica diferente do considerado no Brasil: o pedido americano foi categorizado como 4, enquanto o pedido do Brasil foi enquadrado na categoria 1. Apesar das diferenças no estado da técnica adotado, Brasil e Estados Unidos não reconheceram a atividade inventiva da matéria pleiteada pelo mesmo motivo: falta de comprovação de sinergismo da combinação pleiteada.

Pedidos com estado da técnica iguais

Como observado na tabela 12, em 16 formulários os examinadores brasileiro e europeu utilizaram os mesmos documentos do estado da técnica para o exame de atividade inventiva. Portanto, 15 tiveram a mesma categoria, com exceção do formulário 20, categorizado como N no Brasil, visto que o último quadro reivindicatório examinado continha matéria mais ampla do que a pleiteada na Europa, e tal matéria não possuía novidade.

Apesar de utilizarem o mesmo estado da técnica, em 13 desses pedidos a avaliação da atividade inventiva foi diferente no INPI e no EPO, com diferença de entendimento entre os examinadores sobre o que é óbvio. Um exemplo dessa situação é o formulário 12, no qual é pleiteada a combinação de atovaquona, proguanila e primaquina para o tratamento de malária. No Brasil e na Europa foram considerados os mesmos documentos do estado da técnica: no primeiro documento estava descrita a combinação sinérgica de atovaquona e proguanila; no segundo documento estava descrito o fármaco primaquina e sua atividade para diminuir a resistência de outros fármacos utilizados para malária. Para o examinador brasileiro, seria óbvio para o técnico no assunto adicionar o terceiro fármaco primaquina à combinação atovaquona e proguanila, dada sua conhecida atividade antimalárica. Na opinião do examinador europeu, não havia no estado da técnica sugestão para adicionar a primaquina à combinação de atovaquona e proguanila. Enquanto o

examinador da Europa considerou que havia necessidade de uma sugestão clara no estado da técnica para a adição específica da primaquina, o examinador brasileiro considerou o fato de o estado da técnica revelar a atividade do fármaco para tratamento da malária motivação suficiente para o técnico no assunto propor a sua adição a uma combinação com a mesma indicação. Para corroborar com o argumento de falta de atividade inventiva da combinação, o examinador brasileiro questionou a falta de comprovação de sinergismo. O examinador europeu não fez essa consideração e julgou a combinação inventiva.

Nos pedidos do formulário 14, a combinação pleiteada compreendia formoterol e propionato de fluticasona. Brasil e Europa utilizaram documentos do estado da técnica descrevendo diversas combinações de agonistas $\beta 2$ adrenérgicos com corticoides para o tratamento da asma. O examinador do EPO considerou que a combinação pleiteada não estava sugerida no estado da técnica, pois um dos documentos descrevia o efeito aditivo da combinação de formoterol combinado com budesonida. Para o examinador, devido ao efeito aditivo, o técnico no assunto não estaria motivado a propor a substituição da budesonida por outro fármaco corticoide como o propionato de fluticasona. Já o examinador brasileiro considerou que o fato de o estado da técnica descrever diferentes combinações de agonistas $\beta 2$ adrenérgicos e corticoides e seus efeitos positivos era motivação para propor a substituição dos fármacos por outros da mesma classe. Ademais, o examinador ressaltou que não foi comprovado sinergismo da combinação pleiteada, o que corroborou para a alegação de ausência de atividade inventiva. O examinador europeu não fez considerações acerca do sinergismo. O pedido foi abandonado nos Estados Unidos.

2.3 SINERGISMO

2.3.1 Apresentação de testes

A apresentação, por parte do requerente, de testes para demonstração do sinergismo das combinações pleiteadas pode ser vista na tabela 13.

Apesar da apresentação de dados de sinergismo interferir de maneira direta no resultado do exame da atividade inventiva, nem sempre estes foram fornecidos pelo requerente durante o exame dos pedidos.

Tabela 13 – Apresentação de testes de sinergismo por parte do requerente (continua)

Formulário	Apresentou testes de sinergismo?		
	Brasil	Europa	USA
1	Não	Sim	Exame não disponível
3	Não	Não	Excluída
4	Não	Exame não disponível	Exame não disponível
5	Sim	Sim	Sim
6	Sim	Excluída	Exame não disponível
7	Sim	Sim	Abandonado
8	Sim	Sim	Sim
9	Sim	Sim*	Sim
10	Sim	Sim	Sim*
11	Sim	Excluída	Abandonado
12	Não	Não	Exame não disponível
13	Não	Sim	Excluída
14	Sim	Sim	Abandonado
15	Sim	Sim	Excluída
16	Não	Sim	Exame não disponível
17	Sim	Sim	Excluída
18	Não	Não	Excluída
19	Sim	Abandonado	Exame não disponível
20	Sim	Sim	Abandonado
21	Sim	Sim	Excluída
22	Sim	Sim	Abandonado

Tabela 13 – Apresentação de testes de sinergismo por parte do requerente (conclusão)

Formulário	Apresentou testes de sinergismo?		
	Brasil	Europa	USA
23	Sim	Sim	Sim*
24	Sim	Sim	Abandonado
25	Sim	Sim	Excluída
26	Não	Não	Exame não disponível
27	Sim	Sim	Excluída
28	Sim	Sim	Sim

* Nesses casos, o exame não estava disponível, mas os dados do sinergismo estavam no relatório descritivo dos pedidos. Nos demais pedidos sem exame disponível, os dados não foram apresentados no relatório descritivo e não foi possível verificar se foram apresentados posteriormente, durante o exame técnico.

De acordo com os resultados, mesmo em pedidos pertencentes à mesma família, os examinadores podem possuir informações técnicas distintas para basear suas decisões acerca da atividade inventiva. Essa diferença irá acarretar, na maioria dos casos, em decisões diferentes por parte dos escritórios. Por exemplo, no caso dos formulários 1, 13 e 16, não foram apresentados testes de sinergismo durante o exame do pedido depositado no Brasil, mas houve apresentação na Europa. Como visto na tabela 10, nos três casos, os pedidos foram considerados inventivos na Europa e não inventivos no Brasil.

Ainda no caso destes formulários o requerente apresentou os resultados dos testes durante o exame do pedido na Europa, juntamente com as respostas aos pareceres técnicos. No Brasil, no entanto, as respostas aos pareceres não foram acompanhadas dos testes. Ou seja, os testes relativos ao sinergismo não estavam descritos no RD inicialmente depositado em nenhum dos escritórios. Nos três casos, o examinador europeu aceitou a apresentação dos novos dados, mesmo após o início do exame do pedido. Isso ocorre porque os dados de sinergismo não são essenciais para a reprodução e definição da matéria pleiteada, tendo em vista que a combinação é uma formulação e, portanto, é definida pela presença de seus componentes. Desse modo, essa informação não precisa, necessariamente, estar presente no RD. De fato, a apresentação de dados de sinergismo é um instrumento utilizado pelo requerente para comprovar que a combinação possui um efeito técnico

surpreendente, o que pode ser feito ao longo do exame técnico, sem que isso caracterize adição de matéria³⁹. Pelo mesmo motivo, a ausência de dados de sinergismo no RD originalmente depositado não compromete a suficiência descritiva do pedido.

Outra observação importante derivada dos dados da tabela 13 é que, no Brasil, apenas pedidos com dados de sinergismo foram considerados inventivos (pedidos dos formulários 8, 9, 10 e 11). Por outro lado, Europa e Estados Unidos consideraram inventivos pedidos que não apresentavam dados de sinergismo. Esses dados sugerem que a comprovação do sinergismo não é condição primária para a atividade inventiva de combinações na Europa e nos Estados Unidos.

Mesmo quando os examinadores possuíam informações técnicas idênticas (RD e dados de sinergismo equivalentes), as decisões não foram sempre iguais nos três escritórios. Em 16 formulários foram apresentados os mesmos dados para a comprovação de sinergismo nos escritórios, mas, em 13 casos, as conclusões sobre a atividade inventiva foram distintas. Na comparação das decisões tomadas pelo escritório brasileiro com os escritórios europeu e americano, observou-se que, em apenas três casos, os três escritórios concordaram com a presença de atividade inventiva da matéria pleiteada (formulários 8, 9 e 10). Nos 11 pedidos restantes, o examinador do Brasil considerou que a matéria pleiteada não possuía atividade inventiva, enquanto os escritórios da Europa e dos Estados Unidos reconheceram a inventividade da matéria (exceto o pedido americano do formulário 28, que foi considerado não inventivo, assim como no Brasil).

Um dos motivos para essa diferença na decisão acerca da presença da atividade inventiva foi a diferença de interpretação dos dados por parte dos examinadores. A análise dos exames técnicos dos escritórios evidenciou que essa discordância foi pautada em duas questões principais: se os testes apresentados comprovavam o sinergismo da combinação e se o sinergismo apresentado já estava sugerido no estado da técnica.

³⁹ No Brasil, a adição de matéria não é permitida, de acordo com o artigo 32 da LPI: "Para melhor esclarecer ou definir o pedido de patentes, o depositante poderá efetuar alterações até o requerimento do exame, desde que estas se limitem à matéria inicialmente revelada no pedido".

2.3.2 Pedidos sem comprovação do sinergismo

Em 16 pedidos depositados no Brasil, quatro na Europa e dois nos Estados Unidos, as combinações pleiteadas foram considerados sem efeito sinérgico pelos examinadores.

No caso dos pedidos da Europa, isso ocorreu somente quando o requerente não apresentou algum tipo de teste para comprovação de sinergismo. Já no Brasil, os pedidos foram considerados sem sinergismo pelo examinador em três situações: a) quando não foram apresentados testes; b) quando os testes apresentados não foram considerados adequados e c) quando os dados apresentados não comprovaram o sinergismo (Tabela 14).

Tabela 14 – Motivos para o não reconhecimento do sinergismo

Formulário	Brasil	Europa	USA
1	Não apresentou teste		
3	Não apresentou teste	Não apresentou teste	
4	Não apresentou teste		
5	Teste não adequado		
12	Não apresentou teste	Não apresentou teste	
13	Não apresentou teste		
14	Resultado não demonstrou sinergismo		
15	Resultado não demonstrou sinergismo		
16	Não apresentou teste		
18	Não apresentou teste	Não apresentou teste	
20	Resultado não demonstrou sinergismo		
22	Teste não adequado		
24	Resultado não demonstrou sinergismo		
26	Não apresentou teste	Não apresentou teste	
27	Teste não adequado		
28	Teste não adequado		Teste não adequado

Estão apresentados apenas os formulários nos quais as combinações foram consideradas sem sinergismo pelos examinadores

O examinador considerou que os testes não eram adequados para demonstrar o sinergismo da combinação

Observou-se que, em quatro pedidos depositados no Brasil (formulários 5, 22, 27 e 28), e em um nos Estados Unidos (formulário 28), os testes experimentais não foram capazes de comparar o resultado obtido com a combinação aos resultados obtidos com os seus componentes isolados, de modo que o examinador considerou o teste não adequado e o sinergismo não foi comprovado.

Como exemplo desta situação, pode-se destacar o formulário 27, que trata da combinação de um inibidor de aromatase, como o exemestano, com o fármaco anticâncer everolimus. Durante o exame técnico no Brasil e na Europa, foi apresentado um estudo no qual foi investigada a incidência de efeitos adversos em pacientes com câncer de mama. A combinação de exemestano + everolimus foi testada em comparação com exemestano + placebo. O estudo demonstrou que a combinação dos dois fármacos resultou em uma diminuição de um terço na incidência dos efeitos adversos, quando comparado com a administração do exemestano isolado.

O escritório brasileiro considerou que o estudo não apresentou dados suficientes para permitir uma conclusão sobre o sinergismo da combinação. O examinador alegou que a comprovação de um efeito sinérgico só é possível com a apresentação de dados que permitam traçar uma comparação entre os efeitos obtidos a partir de uma combinação e os efeitos observados com os respectivos fármacos administrados isoladamente. Sem tal comprovação, não foi possível concluir que os efeitos da combinação não correspondem apenas à soma dos efeitos individuais de cada fármaco que compõe a dita combinação, de modo que o examinador considerou que a matéria pleiteada não possuía atividade inventiva. Já na Europa, frente aos mesmos dados, o examinador considerou que os resultados demonstraram uma superioridade da combinação pleiteada. Assim, a matéria foi considerada inventiva e o pedido foi concedido em primeira instância. Nos Estados Unidos, as reivindicações de combinação foram excluídas.

Outro exemplo a ser destacado é o formulário 28, cujos pedidos se referem a uma combinação de ezetimibe e fenofibrato. Nos três escritórios foram apresentados testes comparando a atividade da combinação pleiteada com uma combinação de ezetimibe e sinvastatina e com os efeitos do fenofibrato isolado. No Brasil e nos Estados Unidos, os examinadores consideraram que o teste apresentado não foi

adequado para comprovação de sinergismo. Desse modo, os pedidos foram julgados sem atividade inventiva. Na Europa, por outro lado, o efeito obtido com a combinação pleiteada foi considerado surpreendente, apesar da palavra sinergismo não ter sido empregada, e o pedido foi concedido.

Os testes experimentais considerados adequados para a demonstração do sinergismo descrevem as atividades isoladas dos componentes presentes na combinação em comparação com a atividade da combinação pleiteada. Ou seja, o método da aditividade dos efeitos foi o mais utilizado pelos requerentes para demonstrar o sinergismo e amplamente aceito pelos examinadores como indício de efeito não esperado de uma combinação. A única exceção foi o pedido do formulário 15 depositado no Brasil, no qual o examinador brasileiro considerou que os testes de aditividade de efeitos apresentados não foram suficientes para comprovar o sinergismo e solicitou testes de análise isobológica. O requerente não apresentou a análise e o pedido foi indeferido por falta de atividade inventiva.

O examinador considerou que os resultados não comprovaram o sinergismo da combinação

No caso dos formulários 14, 15, 20 e 24, os testes demonstraram os efeitos da combinação e de cada um dos componentes isolados, de modo que foram considerados adequados para a avaliação do efeito sinérgico. No entanto, analisando os resultados obtidos, o examinador brasileiro considerou que o efeito demonstrado não poderia ser considerado sinérgico.

Como exemplo desta situação, no formulário 14, os pedidos tratam de uma combinação de formoterol e fluticasona para o tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas.

Durante o exame técnico realizado no Brasil e na Europa, o requerente apresentou dados relativos à inibição da produção do fator de necrose tumoral (TNF)- α . A inibição do TNF- α está relacionada à diminuição da resposta inflamatória e, portanto, é um indicador de eficácia. No estudo apresentado, foram comparadas as eficácias da combinação pleiteada e dos fármacos isolados, conforme a reprodução apresentada na tabela 15.

Tabela 15 – Reprodução dos dados apresentados durante o exame técnico dos pedidos do formulário 14 no Brasil e na Europa

Células tratadas com	Inibição do TNF-α
Fluticasona	15,7%
Formoterol	13,6%
Fluticasona + Formoterol	31,7%

No Brasil, o examinador considerou que o efeito obtido não demonstrava o sinergismo, pois a inibição pela combinação dos ativos era de 31,7%, pouco superior à inibição (teórica) pela soma dos fármacos isolados (29,3%), sugerindo um efeito apenas aditivo na inibição do TNF- α .

No exame técnico realizado na Europa, o examinador não apresentou comentários acerca dos dados de sinergismo, considerando apenas que não seria óbvio combinar os fármacos. Nos Estados Unidos, o pedido foi abandonado.

2.3.3 Sinergismo óbvio

Em oito pedidos depositados no Brasil, nove na Europa e dois nos Estados Unidos, os examinadores reconheceram o sinergismo da combinação. Ou seja, nesses casos, o requerente apresentou resultados experimentais que comprovaram que o efeito da combinação foi superior à soma dos efeitos dos componentes isolados.

No entanto, a comprovação do efeito sinérgico não conferiu, automaticamente, atividade inventiva a uma invenção, especialmente na avaliação conduzida no Brasil. Observou-se que, durante o parecer técnico, os examinadores levaram em consideração se o sinergismo apresentado pela combinação pleiteada poderia ser previsto com base no estado da técnica.

No caso dos formulários 17, 21, 23, 25 o examinador brasileiro considerou que os dados apresentados comprovaram o efeito sinérgico das combinações pleiteadas. No entanto, com base no estado da técnica, o efeito sinérgico foi considerado esperado. Por outro lado, os mesmos pedidos depositados na Europa foram considerados inventivos. Nos pedidos dos formulários 17 e 25, o sinergismo

não foi discutido, enquanto nos pedidos 21 e 23, o escritório europeu considerou que o sinergismo não estava sugerido no estado da técnica. Os exames do escritório americano não estavam disponíveis para esses formulários.

Os pedidos do formulário 21, por exemplo, se referem a uma combinação de derivados de distamicina, representados por meio de uma fórmula Markus, e um agente de alquilação. No relatório descritivo do pedido depositado no Brasil e na Europa foram apresentados dados comparativos da atividade de um derivado de distamicina combinado com cisplatina, assim como a atividade de cada um dos fármacos isolados. A atividade da combinação foi superior à soma das atividades dos fármacos isolados, de modo que os examinadores brasileiro e europeu reconheceram o efeito sinérgico da combinação em seus pareceres técnicos.

No entanto, o estado da técnica utilizado por ambos os examinadores descrevia combinações de alquilantes da fenda menor do DNA (dentro dos quais estão incluídos os derivados de distamicinas) e alquilantes convencionais. Segundo o documento, tal combinação resulta em efeitos antitumorais sinérgicos. O examinador brasileiro considerou que o documento do estado da técnica, apesar de se referir de maneira genérica aos componentes da combinação, já sugeria os efeitos sinérgicos revelados no pedido de patente. Dessa forma, concluiu que a combinação pleiteada apresentou um efeito já esperado pelo técnico no assunto frente aos ensinamentos do estado da técnica, e o pedido foi considerado sem atividade inventiva.

No primeiro exame europeu, com base em um quadro reivindicatório mais amplo, o examinador também questionou a atividade inventiva das combinações pleiteadas, alegando que o sinergismo já era esperado frente ao estado da técnica (foi utilizado o mesmo documento do exame brasileiro). No entanto, após a restrição dos componentes da combinação pleiteada (para os mesmos componentes da combinação examinada no Brasil), a atividade inventiva foi reconhecida pela EPO. Isso sugere que o examinador reconsiderou sua posição e concluiu que o sinergismo das combinações pleiteadas no último quadro reivindicatório não estava sugerido no estado da técnica. Nos Estados Unidos, as reivindicações de combinação foram excluídas.

Na figura 11 está um fluxograma resumindo a dinâmica dos examinadores na análise de todos os pedidos para os quais foram apresentados dados de sinergismo por parte do requerente.



Figura 11 – Fluxograma para a determinação do sinergismo nos pedidos analisados depositados no Brasil.

Por outro lado, na Europa, os dados de sinergismo são considerados quando a combinação pleiteada é óbvia em relação ao estado da técnica. Nesses casos, o sinergismo foi utilizado como efeito não esperado da matéria, indicador de atividade inventiva (Figura 12).

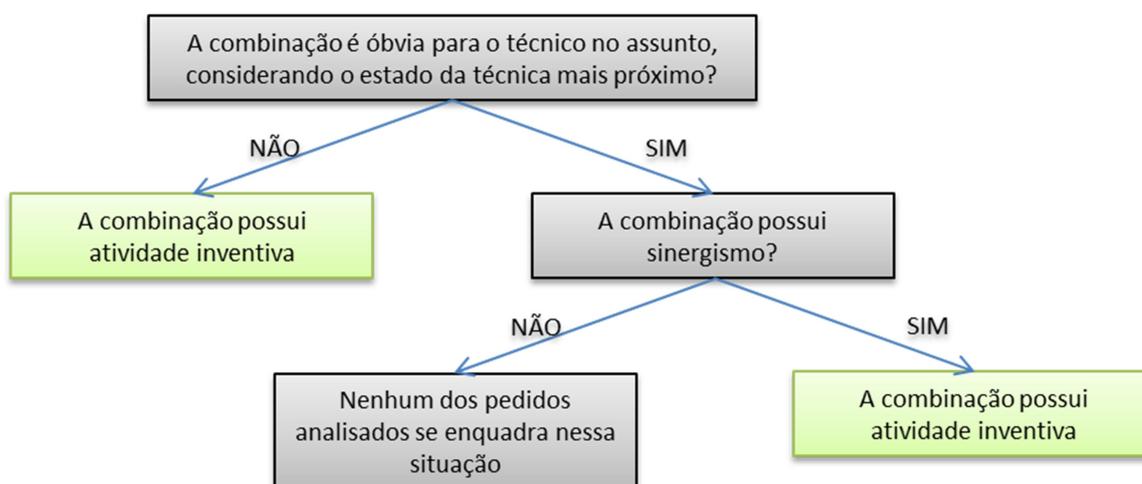


Figura 12 – Fluxograma para análise da atividade inventiva aplicado na Europa.

2.3.4 Sinergismo não óbvio

Já no caso dos formulários 8, 9 e 10, os examinadores do Brasil, Europa e Estados Unidos concluíram que o sinergismo das combinações pleiteadas não poderia ser esperado frente ao estado da técnica. Nesses casos, os examinadores dispuseram das mesmas informações técnicas, inclusive os mesmos dados relativos ao sinergismo das combinações. No entanto, observou-se que o escopo de proteção concedido em cada escritório foi diferente, pois os examinadores apresentaram interpretações distintas de como os dados experimentais podem ser extrapolados para outras combinações semelhantes, definindo o escopo de proteção da matéria pleiteada.

Destacam-se os pedidos do formulário 9, nos quais o corticoide loteprednol é associado a anti-histamínicos. No relatório descritivo depositado no Brasil, Europa e Estados Unidos está descrito o efeito sinérgico da combinação de loteprednol com o fármaco anti-histamínico azelastina. O efeito foi verificado por meio da comparação da inibição da secreção nasal em animais após a administração da combinação e dos fármacos isolados.

Com base nos resultados apresentados, o examinador brasileiro fez uma exigência para que a matéria pleiteada fosse restrita à combinação com sinergismo comprovado pelos testes. Dessa forma, a combinação de loteprednol com azelastina foi concedida no Brasil.

Assim como o examinador brasileiro, o examinador americano considerou que apenas a combinação de loteprednol com azelastina apresentou o sinergismo e, portanto, seria a única combinação com atividade inventiva comprovada. O quadro concedido nos EUA foi idêntico ao concedido no Brasil.

Na Europa, no entanto, foi concedida a combinação de loteprednol com qualquer anti-histamínico, um quadro mais amplo do que aquele concedido no Brasil e nos EUA. Novamente, o examinador não apresentou comentários sobre o sinergismo, baseando seu parecer apenas na comparação da matéria pleiteada com o estado da técnica.

Os pedidos pertencentes ao formulário 10 descrevem uma combinação farmacêutica compreendendo o analgésico tramadol e um fármaco anticonvulsivante

para o tratamento de dor. No relatório descritivo apresentado no Brasil, Europa e Estados Unidos foram apresentados dados comparativos idênticos da atividade dos fármacos isolados e das suas combinações. Os efeitos do tramadol combinado com topiramato, gabapentina, lamotrigina e com o composto RWJ-333369 foram demonstrados.

Durante o exame técnico, o examinador brasileiro reconheceu o efeito sinérgico apenas para as combinações exemplificadas. Segundo o examinador, a atividade inventiva poderia ser atribuída apenas para as composições que apresentaram efeito sinérgico comprovado pelos testes, uma vez que não havia evidências de que outras substâncias anticonvulsivantes além do topiramato, gabapentina, lamotrigina e RWJ-333369 poderiam produzir um efeito sinérgico quando associados com o tramadol.

Na Europa, o examinador também considerou que os testes apresentados no relatório descritivo evidenciaram que as combinações de tramadol com topiramato, gabapentina, lamotrigina e RWJ-333369 eram sinérgicas. O quadro concedido foi idêntico ao do Brasil, no entanto, foi restringido para superar as alegações de falta de novidade, tendo em vista que o examinador europeu utilizou um estado da técnica diferente, que descrevia combinações de tramadol e benzodiazepínicos.

Nos Estados Unidos, o quadro concedido refere-se à combinação de tramadol e topiramato, um quadro mais restrito do que Brasil e Europa. No entanto, o exame técnico não está disponível, de modo que não foi possível avaliar o entendimento do examinador frente aos dados de sinergismo apresentados e quais os motivos que levaram à restrição do quadro.

Nesse mesmo contexto, destacam-se os pedidos dos formulários 7 e 19, nos quais o examinador brasileiro considerou que as combinações testadas nos exemplos eram sinérgicas e inventivas. Por esse motivo, solicitou ao requerente que o quadro reivindicatório fosse restringido a tais combinações. No entanto, o requerente não cumpriu a exigência e os pedidos foram indeferidos.

No formulário 7, por exemplo, o pedido pleiteava uma combinação compreendendo pelo menos um composto inibidor de proliferação celular selecionado entre os compostos de fórmula I (fórmula Markush) e pelo menos um composto orgânico capaz de ligar-se à glicoproteína α_1 -ácida (são citados 122 fármacos).

Em seu exame técnico, o examinador brasileiro considerou um documento do estado da técnica que descrevia a combinação de imatinibe (composto de fórmula I) com compostos corticosteroides, capazes de se ligar à glicoproteína α_1 -ácida. Com base nesse documento, considerou que a combinação de compostos de fórmula I (incluindo o imatinibe) com os compostos de ligação à glicoproteína α_1 -ácida já estava sugerida no estado da técnica. No entanto, no RD do pedido estava descrito um teste demonstrando o sinergismo entre o imatinibe e a eritromicina, resultado que foi considerado inesperado pelo examinador. Dessa forma, foi solicitado ao requerente que a reivindicação fosse restringida à combinação de imatinibe e eritromicina. O requerente se recusou a cumprir a exigência formulada e o pedido foi indeferido com base no artigo 13 da LPI, devido à falta de atividade inventiva da combinação mais ampla pleiteada.

Na Europa, não houve exigência para restrição e o quadro mais amplo foi concedido, sem comentários do examinador sobre os testes de sinergismo. O pedido foi abandonado nos Estados Unidos.

Em todos os pedidos nos quais o sinergismo foi considerado não esperado pelo examinador brasileiro (formulários 7, 8, 9, 10, 11 e 19), apenas as combinações efetivamente testadas e que demonstraram sinergismo foram consideradas inventivas.

Esses resultados demonstram não só a importância do sinergismo para a atividade inventiva, mas também a regularidade das decisões proferidas pelo INPI.

2.3.4.1 Sinergismo e a determinação do escopo de proteção

A análise dos formulários 7, 8, 9, 10 e 17 evidenciou interpretações distintas no Brasil e na Europa em relação a como dados de sinergismo podem determinar o escopo de proteção concedido.

Os pedidos pertencentes ao formulário 8 apresentam uma combinação do loteprednol com um agonista do adrenorreceptor β_2 para o tratamento de asma e bronquite. No relatório descritivo depositado no Brasil, Europa e Estados Unidos foram apresentados dados comprovando o efeito sinérgico das combinações

pleiteadas. Os efeitos dos fármacos e da combinação dos mesmos foram investigados por meio da inibição da liberação de TNF- α . Os dados para a combinação de loteprednol e salbutamol, fornecidos pelo requerente, estão reproduzidos na tabela 16.

Tabela 16 – Reprodução dos dados apresentados no relatório descritivo do pedido depositado no Brasil pertencente ao formulário 8

Fármaco	Concentração em $\mu\text{mol/L}$	Inibição da liberação de TNF-α
Loteprednol	0,001	1%
Salbutamol	10	17%
Loteprednol + Salbutamol	0,001 + 10	44%

Os examinadores concordaram que o efeito apresentado pela combinação é muito superior à soma dos efeitos dos fármacos individuais. Desse modo, a matéria pleiteada foi considerada sinérgica pelos examinadores dos três escritórios. O sinergismo também foi comprovado para a combinação de loteprednol e formoterol. Entretanto, cada escritório concedeu uma combinação com um escopo de proteção diferente: no Brasil foi concedida a combinação de loteprednol com salbutamol ou formoterol. Nos Estados Unidos foi concedida a combinação de loteprednol com salbutamol, reproterol, salmeterol ou formoterol. Na Europa foi concedida uma combinação ainda mais ampla: loteprednol combinado com qualquer agonista do receptor β adrenérgico.

O Brasil considerou que os dados de sinergismo apresentados comprovaram a atividade inventiva apenas dos fármacos específicos exemplificados. Por esse motivo, emitiu um parecer de exigência, solicitando que a matéria pleiteada fosse restringida às combinações exemplificadas: loteprednol combinado com salbutamol ou formoterol. Para o examinador brasileiro, portanto, não foi possível extrapolar dados de sinergismo, pois considerou não se pode esperar que as combinações não exemplificadas também apresentariam o mesmo sinergismo apresentado pelas combinações testadas.

Já para o examinador americano, os resultados de sinergismo apresentados foram extrapolados para outros fármacos com atividade e estrutura semelhantes aos fármacos testados e o escopo de proteção foi maior.

Na Europa foi concedida a combinação mais ampla, ou seja, um dos componentes da combinação concedida está descrito na forma do mecanismo de ação, o que aumenta o escopo de proteção. Durante o exame técnico europeu, a determinação do escopo de proteção não foi realizada com base nos estudos de sinergismo, e sim no fato da matéria estar ou não sugerida no estado da técnica.

Um resumo do escopo de proteção concedido nos três escritórios é apresentado na figura 13.

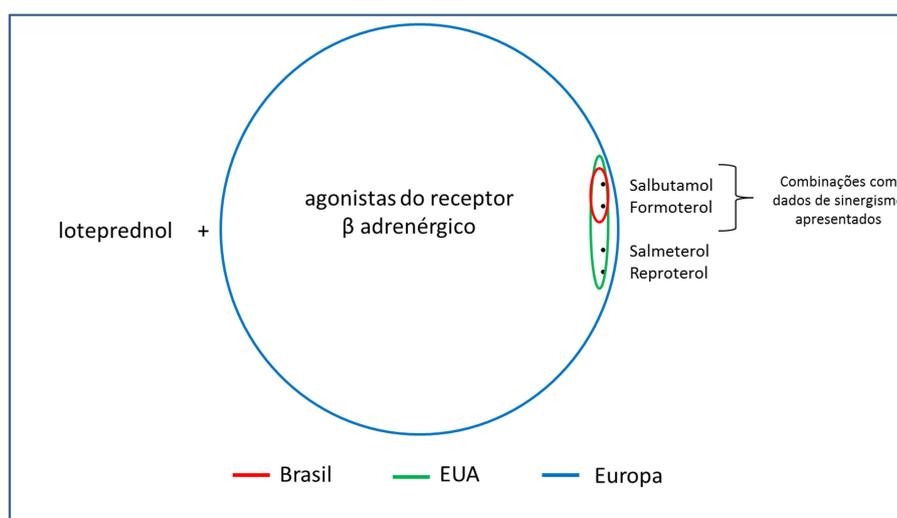


Figura 13 – Escopo de proteção concedido para os pedidos do formulário 8.

Segundo os examinadores brasileiros, o sinergismo só pode ser assegurado para as combinações com o efeito demonstrado pelos testes, uma vez que não há evidências concretas de que fármacos semelhantes irão produzir o mesmo efeito sinérgico.

Nos casos dos formulários 8, 9 e 10, o primeiro quadro reivindicatório incluía combinações mais amplas do que as concedidas, e foi solicitado pelos examinadores que fosse restringido aos compostos exemplificados, o que foi realizado pelos requerentes e as patentes concedidas. No caso dos formulários 7 e 19, o mesmo procedimento foi adotado pelo examinador brasileiro. O requerente não concordou com a exigência e não fez as alterações, mantendo as combinações mais amplas originalmente pleiteadas. Nesses casos, os pedidos foram indeferidos por falta de atividade inventiva, uma vez que o quadro reivindicatório contemplava combinações consideradas sem atividade inventiva pelo examinador.

No escritório americano, foi permitida uma extrapolação dos dados apresentados para fármacos com estruturas semelhantes aos fármacos exemplificados. No caso do pedido do formulário 8, o examinador considerou possível prever o efeito sinérgico também para composições com fármacos semelhantes ao salbutamol e formoterol. Já para o formulário 9, foi demonstrado o sinergismo apenas da combinação específica de loteprednol e azelastina e o examinador não permitiu a extrapolação dos resultados para outros fármacos semelhantes à azelastina. Neste caso, não foi possível fazer a correlação de estrutura, uma vez que o efeito sinérgico da combinação poderia ser um caso isolado. Para o examinador americano, visivelmente, quanto maior o número de exemplos com sinergismo, mais provável é a extrapolação dos dados.

No EPO o escopo de proteção não foi determinado pelos dados experimentais de sinergismo. Nos exames técnicos, a principal característica analisada para as combinações pleiteadas foi a sua obviedade frente ao estado da técnica. Uma vez consideradas não óbvias, as combinações foram concedidas, sem considerar os componentes testados pelo requerente.

Após análise dos resultados ficaram evidentes os diferentes entendimentos nos exames conduzidos no Brasil e na Europa. No Brasil, o técnico no assunto, ao avaliar a previsibilidade do efeito sinérgico observado, considera que é possível esperar o sinergismo quando combinações semelhantes do estado da técnica também apresentam sinergismo. Por outro lado, ao determinar o escopo de proteção, o técnico no assunto não extrapola os efeitos observados das combinações testadas para outras combinações semelhantes. Já na Europa observou-se a situação inversa: enquanto a comprovação do efeito sinérgico de uma única combinação permite a extrapolação da atividade inventiva para toda a classe terapêutica, o técnico no assunto não considera previsível sinergismo para uma combinação de fármacos mesmo se combinações da mesma classe terapêutica já estejam descritas no estado da técnica. Em ambos os casos, o técnico no assunto apresenta diferentes entendimentos ao analisar diferentes parâmetros da invenção.

2.3.4 Categorização dos pedidos considerando o sinergismo

A categorização dos pedidos, baseada na avaliação dos examinadores quanto ao sinergismo das combinações, está apresentada na tabela 17.

Em muitos pedidos (em especial os depositados na Europa), o examinador não teceu qualquer comentário sobre sinergismo, de modo que não foi possível identificar qual a sua avaliação a respeito dos dados. Nesses casos, a categoria foi deixada em branco.

Em poucos formulários observou-se a mesma categorização para os pedidos depositados no Brasil e aqueles depositados na Europa e Estados Unidos. Os formulários com paridade na categorização e na aferição da atividade inventiva foram apenas três: 8, 9 e 10. Nestes foi observada maior semelhança nas condutas dos escritórios, restando algumas diferenças quanto ao escopo de proteção concedido. Estes foram justamente os pedidos considerados inventivos no Brasil.

Tabela 17 – Categorização dos pedidos quanto ao sinergismo (continua)

Formulário	Brasil				Europa				EUA			
	Possui atividade inventiva?	Apresenta sinergismo?	O sinergismo é óbvio?	Categoria	Possui atividade inventiva?	Apresenta sinergismo?	O sinergismo é óbvio?	Categoria	Possui atividade inventiva?	Apresenta sinergismo?	O sinergismo é óbvio?	Categoria
1	NÃO	NÃO	-	A	SIM	SIM	NÃO	BII	exame não disponível			
3	NÃO	NÃO	-	A	SIM	NÃO	-	A	SIM	NÃO	-	A
4	NÃO	NÃO	-	A	exame não disponível				exame não disponível			
5	NÃO	NÃO	-	A	SIM	sinergismo não discutido			SIM	sinergismo não discutido		
6	SEM NOVIDADE			N	excluída				exame não disponível			
7	NÃO	NÃO*	-	A*	SIM	sinergismo não discutido			abandonado			
8	SIM	SIM	NÃO	BII	SIM	sinergismo não discutido			SIM	SIM	NÃO	BII
9	SIM	SIM	NÃO	BII	exame não disponível				SIM	SIM	NÃO	BII

Tabela 17 – Categorização dos pedidos quanto ao sinergismo (continua)

Formulário	Brasil				Europa				EUA			
	Possui atividade inventiva?	Apresenta sinergismo?	O sinergismo é óbvio?	Categoria	Possui atividade inventiva?	Apresenta sinergismo?	O sinergismo é óbvio?	Categoria	Possui atividade inventiva?	Apresenta sinergismo?	O sinergismo é óbvio?	Categoria
10	SIM	SIM	NÃO	BII	SIM	SIM	NÃO	BII				exame não disponível
11	SIM	SIM	NÃO	BII				excluída				abandonado
12	NÃO	NÃO	-	A	SIM	NÃO	-	A				exame não disponível
13	NÃO	NÃO	-	A	SIM	SIM	NÃO	BII				excluída
14	NÃO	NÃO	-	A	SIM			sinergismo não discutido				abandonado
15	NÃO	NÃO	-	A	SIM	SIM	NÃO	BII				excluída
16	NÃO	NÃO	-	A	SIM	SIM	NÃO	BII				exame não disponível
17	NÃO	SIM	SIM	BI	SIM			sinergismo não discutido				excluída
18	NÃO	NÃO	-	A	SIM	NÃO	-	A				excluída
19	NÃO	NÃO*	-	A*				abandonado				exame não disponível

Tabela 17 – Categorização dos pedidos quanto ao sinergismo (conclusão)

Formulário	Brasil				Europa				EUA			
	Possui atividade inventiva?	Apresenta sinergismo?	O sinergismo é óbvio?	Categoria	Possui atividade inventiva?	Apresenta sinergismo?	O sinergismo é óbvio?	Categoria	Possui atividade inventiva?	Apresenta sinergismo?	O sinergismo é óbvio?	Categoria
20	NÃO	NÃO	-	A	SIM	sinergismo não discutido			abandonado			
21	NÃO	SIM	SIM	BI	SIM	SIM	NÃO	BII	excluída			
22	NÃO	NÃO	-	A	SIM	sinergismo não discutido			abandonado			
23	NÃO	SIM	SIM	BI	SIM	SIM	NÃO	BII	exame não disponível			
24	NÃO	NÃO	-	A	SIM	sinergismo não discutido			abandonado			
25	NÃO	SIM	SIM	BI	SIM	sinergismo não discutido			excluída			
26	NÃO	NÃO	-	A	SIM	NÃO	-	A	exame não disponível			
27	NÃO	NÃO	-	A	SIM	SIM	NÃO	BII	excluída			
28	NÃO	NÃO	-	A	SIM	SIM	NÃO	BII	NÃO	NÃO	-	A

Categoria N: combinação sem novidade; Categoria A: sinergismo não comprovado; Categoria BI: combinação considerada sinérgica, mas o estado da técnica já sugere o sinergismo; BII: combinação considerada sinérgica e o estado da técnica não descreve o sinergismo.

Na maioria dos formulários, a comparação das categorizações evidenciou as diferenças no exame realizado no Brasil em comparação com a Europa. Foram observados casos nos quais a avaliação do sinergismo foi diferente nos escritórios (formulários 15, 21, 23, 27 e 28) e outros nos quais a avaliação foi a mesma, mas a conclusão sobre a presença de atividade inventiva foi diferente (formulários 3, 12, 18 e 26). Além disso, em sete casos os pedidos foram considerados inventivos na Europa sem nenhuma discussão do sinergismo nos pareceres técnicos, enquanto o Brasil considerou a matéria desprovida de inventividade.

Esses resultados indicam que o examinador brasileiro aplica um maior rigor na avaliação dos testes de sinergismo que são apresentados pelo requerente. Nos exames técnicos de todos os pedidos brasileiros, os dados foram discutidos e avaliados, e tanto a aferição da atividade inventiva quanto a determinação do escopo concedido foram baseadas nos dados experimentais apresentados. O escritório brasileiro também foi mais rígido na comparação do sinergismo obtido para a combinação pleiteada com o que poderia ser esperado frente ao estado da técnica. Em quatro pedidos, o examinador considerou que o técnico no assunto já poderia prever o sinergismo observado para a combinação pleiteada, de modo que a mesma não apresentaria nenhum efeito técnico não óbvio.

Na Europa nem todos os exames técnicos apresentaram comentários sobre os dados de sinergismo, sugerindo que a comprovação do sinergismo não é obrigatória para atestar a atividade inventiva de um pedido de combinação. Esse entendimento é corroborado pelos casos dos formulários 3, 12, 18 e 26, nos quais nenhum dado experimental relacionado a sinergismo foi apresentado e, ainda assim, as combinações foram consideradas inventivas. Nestes casos, a discussão acerca da atividade inventiva se concentrou na obviedade da matéria (se é óbvio para o técnico no assunto propor aquela combinação) e não em efeitos sinérgicos. Além disso, dos pedidos nos quais o sinergismo foi discutido, nenhum foi considerado óbvio frente ao estado da técnica.

O examinador brasileiro reconheceu o sinergismo das combinações pelos testes experimentais apresentados no caso dos formulários 7 e 19. No entanto, o quadro reivindicatório pleiteava combinações mais amplas, as quais foram consideradas desprovidas de sinergismo por não terem sido testadas. Por esse motivo, tais pedidos foram categorizados A e destacados com um asterisco na tabela 17.

Nos Estados Unidos, os dados foram insuficientes para uma conclusão. No entanto, quando os exames técnicos estavam disponíveis, o examinador considerou os dados de sinergismo para a determinação da atividade inventiva e do escopo de proteção, ainda que de maneira menos rigorosa que o Brasil. No único caso onde a atividade inventiva não foi reconhecida (formulário 28), a justificativa foi baseada na falta de sinergismo da combinação pleiteada.

2.4 DIRETRIZES DE EXAME DO INPI

Conforme destacado no item 2.2, as decisões finais de primeira instância dos pedidos analisados no presente estudo foram publicadas entre 2008 e 2013. Portanto, esses pareceres técnicos foram elaborados antes da publicação das Diretrizes de Exame de Pedidos de Patentes – Bloco II – Patenteabilidade (INPI 2016), em 15 de julho de 2016, e das Diretrizes de Exame de Pedidos de Patentes na Área de Química (INPI, 2017), em 27 de dezembro de 2017.

Entretanto, observou-se que os procedimentos adotados pelos examinadores nos pareceres analisados foram muito semelhantes aos recomendados nas diretrizes que foram publicadas posteriormente. Assim, é possível inferir que os pareceres técnicos atuais possuem um perfil semelhante acerca da avaliação da atividade inventiva de combinações farmacêuticas.

Nas Diretrizes de Exame, bloco II (2016), os itens 7.16 a 7.23 discutem a atividade inventiva de invenções por combinação. Conforme a diretriz:

Uma combinação é dotada de atividade inventiva sempre que, para um técnico no assunto, não decorra de maneira evidente ou óbvia do estado da técnica. Nesse caso, deve-se observar se a interação entre as substâncias ativas associadas na combinação produz um efeito técnico inesperado, diferente do previsto, por exemplo, um efeito sinérgico ou supra-aditivo, no qual não corresponde à mera soma dos efeitos individuais de cada substância ativa que compõe a associação (efeito aditivo), redução de efeitos indesejados, entre outros (INPI, 2016, item 7.18).

As diretrizes atuais definem o efeito técnico inesperado, em especial o sinergismo, como condição para a aferição da atividade inventiva de combinações, tal como observado nos pareceres técnicos analisados. Além disso, o item 5.27 da

mesma diretriz estabelece que combinações que tratam apenas de uma justaposição de elementos conhecidos, sem qualquer sinergia ou interação funcional, não possuem atividade inventiva. Esse posicionamento é reiterado nas diretrizes específicas da área de química (INPI, 2017), que dispõem que quando o resultado da associação de dois ou mais compostos conhecidos for um somatório dos efeitos que seriam esperados para cada composto isoladamente, a combinação reivindicada será considerada desprovida de atividade inventiva.

Dessa forma, a observação de que foram considerados dotados de atividade inventiva apenas os pedidos que descreveram combinações consideradas sinérgicas é coerente com o disposto nas diretrizes em vigor hoje.

As diretrizes do INPI definem que o efeito esperado de uma combinação ocorre quando o resultado da associação é o somatório dos efeitos esperados para cada composto isoladamente, fazendo uso de um modelo matemático mais simplificado do que os propostos na literatura. Por analogia, o efeito inesperado, portanto, seria algo diferente desse somatório, o que leva a conclusão de que o teste da aditividade de efeitos seria apropriado para a determinação de tal efeito não-óbvio de acordo com a diretrizes. De fato, esse tipo de teste foi o mais utilizado e amplamente aceito pelos examinadores nos exames técnicos analisados.

No entanto, conforme discutido anteriormente, a determinação do sinergismo de fármacos no organismo é bastante complexa e não há um consenso na literatura do melhor método para a sua comprovação (GOLDIN e MANTEL, 1957; GRECO, 1995). De maneira geral, o sinergismo é definido como um efeito superior ao efeito aditivo esperado para a combinação, no entanto, tal situação de “zero interação” não é de fácil definição (BARENBAUM, 1977). De acordo com Tallarida (2011), o termo “efeito aditivo” não significa a simples adição dos efeitos individuais, e sim é derivado do conceito de dose equivalente e do modelo quantitativo relacionado a ele⁴⁰. Nesse sentido, o modelo da aditividade de efeitos não leva em consideração essas particularidades e possui uma série de limitações. No entanto, devido à sua simplicidade matemática e experimental, pode ser considerado adequado para demonstrar a possibilidade de um efeito diferente do esperado.

⁴⁰ A determinação do sinergismo requer uma abordagem quantitativa que é iniciada pela curva de dose-efeito dos fármacos individuais, a partir da qual o efeito combinado aditivo esperado é calculado. Se o efeito da combinação observado é maior que o efeito aditivo calculado, há sinergismo.

É importante ressaltar, no entanto, que apesar de as diretrizes gerais de exame publicadas em 2016 utilizarem o termo “sinergismo”, as diretrizes de química de 2017 não definem esse tipo de efeito como “sinergismo”, e sim como “efeito não óbvio”.

Com relação à comparação do efeito sinérgico demonstrado com o estado da técnica e a conclusão de que o sinergismo poderia ser esperado em quatro dos pedidos analisados, observa-se que essa conduta também está preconizada nas diretrizes publicadas posteriormente. O item 7.19 dispõe que *“a existência de um efeito sinérgico não confere necessariamente atividade inventiva à invenção, pois ele já poderia ser previsto para determinada classe de compostos”* (INPI 2016). Novamente, as diretrizes gerais publicadas em 2016 utilizam o termo “sinergismo”, enquanto as diretrizes específicas de química (2017) utilizam o termo “efeito não óbvio”. Essa diferenciação é importante, tendo em vista que o sinergismo é, em farmacologia, muitas vezes considerado uma propriedade não só específica de dois ou mais fármacos, mas também dependente das doses dos mesmos (TALLARIDA, 2011) e, portanto, imprevisível. Por outro lado, são conhecidos diversos métodos computacionais de *screening* para a previsão de efeito sinérgico, que reduzem a necessidade de experimentos durante as fases de desenvolvimento de combinações farmacêuticas. Esses métodos integram diferentes informações, como interações fármaco-receptor, semelhanças nas estruturas químicas dos fármacos, além de utilizar bancos de dados de combinações conhecidas consideradas sinérgicas e combinações não sinérgicas para prever combinações com maiores chances de apresentarem sinergismo (CHEN et al., 2016). Essa abordagem é semelhante à aplicada pelos examinadores brasileiros nos pedidos analisados, que utilizaram o estado da técnica para determinar se o técnico no assunto poderia esperar o sinergismo da combinação pleiteada.

A utilização do termo “efeito não-óbvio” nas diretrizes de exame contorna alguns problemas relacionados com a definição do sinergismo. Primeiro, o método utilizado para a determinação do efeito (aditividade de efeitos) não é considerado o mais adequado para a comprovação de sinergismo (ARIENS, 1964; CHOU, 2010). Além disso, possibilita a análise da previsibilidade do efeito observado pelo técnico no assunto com base no estado da técnica, sem se aprofundar na discussão de se o sinergismo é uma propriedade específica e imprevisível da interação de dois ou mais fármacos no organismo.

Contudo, observou-se que o termo “sinergismo” foi frequentemente utilizado nos pareceres técnicos analisados, sendo definido como um efeito da combinação maior do que o somatório dos efeitos dos fármacos isolados. Por esse motivo, o mesmo termo foi utilizado no presente trabalho.

CONCLUSÃO

No presente estudo, os exames técnicos da atividade inventiva de pedidos de patentes de combinações farmacêuticas conduzidos nos escritórios de patentes do Brasil, Europa e Estados Unidos foram comparados. Observou-se um maior rigor no exame da atividade inventiva no Brasil em relação a Europa e Estados Unidos, não só para determinar se a matéria é inventiva, mas também no escopo de proteção concedido.

Em geral, Brasil e Europa utilizaram os mesmos documentos do estado da técnica ou documentos que revelavam matéria muito semelhante. Apesar disso, o entendimento do que poderia ser considerado óbvio entre os escritórios variou bastante. No Brasil, as combinações foram consideradas óbvias com mais frequência do que na Europa.

Além disso, a importância do sinergismo para a determinação da atividade inventiva no Brasil ficou evidente. Os pedidos que não continham dados experimentais para demonstração do sinergismo da combinação foram todos considerados sem atividade inventiva. Mesmo quando esses dados foram apresentados, o examinador brasileiro realizou uma análise detalhada dos mesmos, avaliando a adequação do estudo e os resultados obtidos. Portanto, apenas as combinações que possuem sinergismo não esperado frente ao estado da técnica foram consideradas inventivas no Brasil.

Nos exames técnicos conduzidos na Europa houve maior destaque para a obviedade da matéria e a demonstração do sinergismo não foi condição para a aferição da atividade inventiva. Além de pedidos sem qualquer dado de sinergismo terem sido considerados inventivos, nem sempre os examinadores europeu e americano comentaram sobre o sinergismo das combinações em seus pareceres técnicos. De maneira geral, o sinergismo foi utilizado na Europa apenas nos casos nos quais a combinação foi considerada óbvia frente ao estado da técnica, como comprovação de efeito técnico inesperado.

O teste de sinergismo também foi a base para a determinação do escopo de proteção dos pedidos concedidos no Brasil. Em todos os casos, apenas as combinações efetivamente testadas e com sinergismo comprovado foram consideradas inventivas e não foi permitida a extrapolação dos dados experimentais.

Nos Estados Unidos, os dados de sinergismo também foram considerados para a determinação do escopo em alguns pedidos, no entanto, foi permitida a extrapolação dos resultados para combinações semelhantes. A Europa, por sua vez, não utilizou os dados de sinergismo para determinar o escopo das combinações concedidas.

Para a demonstração do sinergismo, o método da aditividade dos efeitos foi o mais utilizado nos pedidos e aceito pelos examinadores dos escritórios, apesar de não descrever de maneira estatística a extensão de tal efeito. Os dados de sinergismo podem ser apresentados após o início do exame dos pedidos e não precisam, necessariamente, constar no relatório descrito dos pedidos.

Não foi possível determinar em quais situações uma combinação não é considerada inventiva na Europa, tendo em vista que todos os pedidos analisados no presente estudo foram considerados inventivos e concedidos. Nos Estados Unidos, o número diminuto de pareceres técnicos disponíveis prejudicou a comparação, de modo que os resultados não foram conclusivos.

Um aprofundamento deste estudo envolve a análise de um número maior de pedidos, incluindo aqueles considerados não inventivos na Europa e nos Estados Unidos, além de combinações em outras áreas técnicas, como combinações de herbicidas e de ligas metálicas, a fim de comparar os parâmetros utilizados e contribuir para o melhor entendimento do exame do requisito da atividade inventiva.

Estudos futuros acerca dos investimentos em pesquisa e desenvolvimento de combinações farmacêuticas pela indústria farmacêutica nacional podem ser utilizados para verificar se o rigor adotado no exame da atividade inventiva no Brasil apresenta algum impacto no desenvolvimento da indústria nacional e delineamento de estratégias de PI que estejam de acordo com os interesses nacionais.

REFERÊNCIAS

- ABRAMOWICZ, M.; DUFF, J.F. The inducement standart of patenteability. **The Yale Lay Journal**. v. 120, p. 1590-1680, 2011.
- ALBUQUERQUE, E. M. Empresas transnacionais e suas patentes no Brasil: resultados iniciais de uma investigação sobre a internalização de atividades tecnológicas. **Revista de Economia Contemporânea**, v. 4, n. 2, p. 85-111. 2000.
- ANTON, J.; YAO, D. Little patents and big secrets: managing intellectual property. **Rand Journal of Economics**, v. 35, n.1, p.1–22. 2004.
- ANVISA. Portaria conjunta N^o. 1, de 12 de abril de 2017. Regulamenta os procedimentos para a aplicação do artigo 229-C da Lei n^o 9.279, de 14 de maio de 1996, acrescido pela Lei n^o 10.196, de 14 de fevereiro de 2001, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, N^o. 72, de 13 de abril de 2017.
- ARCHIBUGI, D., FILIPPETTI, A. **The globalization of intellectual property rights: Much ado about nothing?** Disponível em <<http://ssrn.com/abstract=2240365>>. Acesso em 19 mar. 2016.
- ARUNDEL, A.; KABLA, I. What percentage of innovations are patented?: Empirical estimates for European firms. **Research Policy**, v. 27, n.2, p.127–141. 1998.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. Resolução n^o 16, de 27/09/2001.
- ATKINSON, J.; JONES, R. Determining an inventive step for chemical patents. **Future Med. Chem**, v. 3, n.15, p.1851-1854. 2011.
- BANGALORE, M.D. et al. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta Analysis. **The American Journal of Medicine**. v. 120, n. 8, p. 713-719. 2007.
- BARBOSA, D. B. **Uma introdução à propriedade intelectual**. 2^a edição. 2003. Disponível em: http://www.nbb.com.br/pub/denis/introducao_pi.pdf. Acesso em 29 de dezembro de 2018.
- _____. **Falta de busca de anterioridades como causa de nulidade de patente**. Ago. 2004. Disponível em: denisbarbosa.addr.com/falta.doc. Acesso em: 11 jan.2019.

_____. Inconstitucionalidades das Patentes Pipeline. **Revista ABPI** v. 83, 2006.

_____. **Nota sobre a proibição de patente de método de tratamento**. 2015.

Disponível em:

http://www.denisbarbosa.addr.com/arquivos/200/propriedade/nota_proibicao_patente_metodo_tratamento.pdf . Acesso em: 10 nov. 2017.

_____. **Do requisito de suficiência descritiva das patentes**. 2011. Disponível em http://denisbarbosa.addr.com/arquivos/200/propriedade/requisito_suficiencia_patente_s.pdf. Acesso em: 19 mar. 2019.

BARBOSA, D. B.; ARRUDA, M.F. **Sobre a propriedade intelectual**. Campinas: IE/UNICAMP, 1990.

BARCELLOS, M. L. L. **Propriedade Industrial & Constituição: teorias preponderantes e sua interpretação na realidade brasileira**. Porto Alegre: Livraria do Advogado Editora, 2007.

BARTON, J. H. Non-obviousness. **Idea**, v. 43, p.475. 2003.

BASSO M. A ANVISA e a concessão de patentes farmacêuticas. **Valor Econômico** 2004; 18 out, p.E-2, 2004.

BEATTY, J. The European patent office 'Raising the Bar' initiative. **World Patent Information**, v. 33, p. 355-359, 2011.

BERENBAUM, M.C. Synergism, additivism and antagonismo in immunosuppression. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 28, p. 1-18, 1977.

_____. What is synergy? **Pharmacology Reviews**, v. 41, p. 93–141, 1989.

BESSEN, J., MASKIN, E. **Sequential innovation, patents and imitation**, MIT Working Paper Department of Economics, revised version, 2002.

BLIND, K., et al. **The Patent Upsurge in Germany: The Outcome of a Multi-Motive Game Induced by Large Companies**. Fraunhofer Institute for Systems and Innovations Research, Working Paper, 2004.

_____. Motives to patent: Empirical evidence from Germany. **Research Policy**, v. 35, p. 655–672. 2006.

BLISS, C. I. The toxicity of poisons applied jointly. **Annals of Applied Biology**, v. 26, p. 585–615, 1939.

BOLDRIN, M.; LEVINE, D.K. The case against intellectual property. **American Economic Review, Papers and Proceedings**, v.92, p.209–212. 2002.

BOLDRIN, M.; LEVINE, D.K. The Case against Patents. **Journal of Economic Perspectives**, v. 27, n.1, p. 3-22. 2013.

BONINO, D.; CIARAMELLA, A.; CORNO, F. Review of the state-of-the-art in patent information and forthcoming evolutions in intelligent patent informatics. **World Patent Information**, v. 32, p.30-38. 2010.

BRANSTETTER, L.; FISMAN, R.; FOLEY, C. Do stronger intellectual property rights increase international technology transfer? Empirical evidence from US firm-level panel data. **Quarterly Journal of Economics**, v.121, p.312–349. 2006.

BRASIL. Decreto n. 75.572, de 8 de abril de 1975. Promulga a Convenção de Paris para a Proteção da Propriedade Industrial, revisão de Estocolmo, 1967. **Diário Oficial da União** 1975; 10 abr.

_____. Lei nº 5.648, de 11 de dezembro de 1970. Cria o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e dá outras providências. **Diário Oficial da União** 1970; 14 Dez.

_____. Lei nº. 5.772. Institui o novo Código da Propriedade Industrial. **Diário Oficial da União** 1971; 21 dez.

_____. Decreto nº. 1.355. Promulga a ata final que incorpora os resultados da Rodada Uruguaia de Negociações Comerciais Multilaterais do GATT. **Diário Oficial da União** 1994; 30 dez.

_____. Lei nº. 10.196. Altera e acresce dispositivos à Lei no. 9.279, de 14 de maio de 1996, e regulamenta direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, e dá outras providências. **Diário Oficial da União** 2001; 14 fev.

_____. Lei no. 9.279. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. **Diário Oficial da União** 1996; 14 mai. 15.

_____. Lei no. 10.973. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências. **Diário Oficial da União** 2004; 2 dez. 13.

BREITINGER, H.G. **Drug Synergy – Mechanisms and Methods of Analysis, Toxicity and Drug Testing**, Prof. Bill Acree, 2012. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/toxicity-and-drug-testing/drug-synergy-mechanisms-and-methods-of-analysis>. Acesso em: 15 Ago. 2018.

BURK, D.L.; LEMLEY, M.A. Is Patent Law Technology-Specific , **Berkeley Technology Law Journal**, v. 17. 2002. Disponível em: <http://scholarship.law.berkeley.edu/btlj/vol17/iss4/1>. Acesso em: 20 ago. 2015.

BURKE, P.F.; REITZING, M. Measuring patent assessment quality – Analyzing the degree and kind of (in)consistency in patent offices' decision making. **Research Policy**, v.36, p.1404-1430. 2007.

CANALLI, W. M.; SILVA, R. P. **Uma breve história das patentes: Analogias entre ciência/ tecnologia e Trabalho intelectual / trabalho Operacional**. In: Scientiarum Historia Lv, 2011, Rio De Janeiro. Congresso Scientiarum Historia Lv. Rio de Janeiro: UFRJ, 2011. v. único. p. 742-748.

CARVALHO, Nuno Pires de. **200 anos do sistema brasileiro de patentes: o Alvará de 28 de abril de 1809 — comércio, técnica e vida**. Rio de Janeiro: Lumen Juris, 2009.

CHAVES, G.C. et al. A evolução do sistema internacional de propriedade intelectual: proteção patentária para o setor farmacêutico e acesso a medicamentos. **Caderno de Saúde Pública**, v.23 n.2. 2007.

CHEN, Y-S.; CHANG, K-C. The relationship between a firm's patent quality and its market value — The case of US pharmaceutical industry. **Technological Forecasting & Social Change**, V. 77, P. 20-33, 2010.

CHEN, X. et al. NLLSS: Predicting Synergistic Drug Combinations Based on Semi-supervised Learning. **PLOS Computacional Biology**, v. 12, n. 7, 2016

CHEVEREAU, G.; BOLLENBACH, T. Systematic discovery of drug interaction mechanisms. **Molecular Systems Biology**, v.11, 2015.

CHIANG, T.J. A cost-benefit approach to patente obviouness. **St. John's Law Review** v. 82:39, p. 39-105, 2007.

CHOU, T.C.; TALALAY, P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. **Advances in Enzyme Regulation**, v. 22, p. 27–55, 1984.

CHOU, T.C. Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method. **Cancer Research**, v. 70, p. 440–6, 2010.

COKOL, M. et al. Systematic exploration of synergistic drug pairs. **Molecular Systems Biology**, v. 7, 2011.

COLLIER, R. Drug patents: the evergreening problem. **The Canadian Medical Association Journal**, v. 189, n. 9 p. E385-E386. 2013.

Convenção que Estabeleceu a Organização Mundial de Propriedade Intelectual. Assinada em 14 de julho de 1967 e emendada em 28 de setembro de 1979.

CORIAT, B.; ORSI, F. Establishing a new intellectual propertyrights regime in the United States: origins, content and problems. **Research Policy**, v. 31, p.7:8. 2002.

CORREA CM. **Integrating public health concerns into patent legislation in developing countries**. Geneva: South Centre; 2000.

_____. O Acordo TRIPS e o acesso a medicamentos nos países em desenvolvimento. **Sur, Revista internacional de direitos humanos**, v. 2, n. 3, p. 26-39. 2005.

_____. **Guidelines for the examination of pharmaceutical patents: developing a public health perspective**. ICTSD – UNCTAD – WHO, 2007

_____. **A Guide to Pharmaceutical Patents**. South Centre: Geneva, 2008.
Disponível em: <http://img1.app17.com/Down/20110125/201101250412369351.pdf>.
Acesso em 02 abr. 2019.

CROSSAN, J.R. Patent Law: Synergism Rejected , **Chicago-Kent Law Review**, v. 56, p.339, 1980..

COTROPIA, C.A. Predictability and Nonobviousness in Patent Law After KSR. **Michigan Telecommunications and Technology Law Review**, v. 20, n. 2, 2014.

CRUZ, M. **A entrada do Brasil na convenção internacional para a proteção da propriedade industrial**. 1982. Disponível em:
http://www.ie.ufrj.br/intranet/ie/userintranet/hpp/arquivos/a_entrada_do_br_paris_convention_1883.pdf. Acesso em 29 de dezembro de 2018.

DASH, R.P. et al. Key pharmacokinetic essentials of fixed-dosed combination products: case studies and perspectives. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 57, n. 4, p. 419–426. 2018.

DAWSON, J.C.; CARRAGHER, N.O. Quantitative Phenotypic and pathway profiling guides rational drug combination strategies. **Frontiers in Pharmacology**, v. 5, p. 1–7, 2014.

DENICOLO, V. Patent Races and Optimal Patent Breadth and Length. **The Journal of Industrial Economics**, v. 44, n. 3, p. 249-265. 1996.

DESMOND, R. Nothing Seems “Obvious” to the Court of Appeals for the Federal Circuit: The Federal Circuit, Unchecked by the Supreme Court, Transforms the Standard of Obviousness Under Patent Law, **Loyola Los Angeles Law Review**, v.26, p. 455- 456, 1992-1993.

DEVLIN, A. The Misunderstood Function of Disclosure in Patent Law. **Harvard Journal of Law & Technology**, v. 23, n. 2, p. 401-446. 2010.

DHULAP, S.; KULKARNI, M.G. Prima facie obviousness of pharmaceutical patents implications for enantiomers. **World Patent Information**, v. 54, p. 39-45, 2018.

DIJK, T.V. Patent Height and Competition in Product Improvements. **The Journal of Industrial Economics**, v. XLIV, n. 2, p. 151-167, 1996.

DRAHOS, P. **Expanding Intellectual Property's Empire: the Role of FTAs**. 2003. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/268001027_Expanding_Intellectual_Property's_Empire_The_Role_of_FTAs. Acesso em 29 dez. 2018.

DUFFY, J.D. Rethinking the Prospect Theory of Patents, **University of Chicago Law Review**, v.71, p.439- 444, 2004.

DURHAM, A.L. Patent Summetry. **B.U.L. Reviews**, v. 87, 2007. Disponível em: <http://ssrn.com/abstract=982153>. Acesso em: 22 mar. de 2019.

DZIALLAS, M.; BLIND, K. Innovation indicators throughout the innovation process: An extensive literature analysis. **Technovation**, v. 80-81, p. 3-29. 2019.

EISENBERG, R.S. Pharma's Nonobvious Problem. **Lewis & Clark L.** v.12, n. 2, p.375-430. 2008.

ENCAOUA, D.; GUELLEC, D.; MARTÍNEZ, C. Patent systems for encouraging innovation: lessons from economic analysis. **Research Policy**, v.35, p.1423–1440, 2006.

EPSZTEJN, R. **Primeiros efeitos da nova lei brasileira de propriedade industrial (maio/1996) sobre a dinâmica de desenvolvimento dos setores farmacêutico e de biotecnologia**. Rio de Janeiro, 1998. Dissertação (mestrado) – COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, 1998.

EUROPEAN PATENT CONVENTION, 15th edition, 2013.

EUROPEAN PATENT OFFICE. **Guidelines for Examination in the European Patent Office**. Novembro 2018.

_____. **Patent Information News 3**. 2018. Disponível em: [https://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/26119727DA986026C1258315003E0D7B/\\$File/patent_information_news_0318_en.pdf](https://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/26119727DA986026C1258315003E0D7B/$File/patent_information_news_0318_en.pdf). Acesso em: 14 jan. 2019.

FALVEY, R.; FOSTER, N.; GREENAWAY, D. Intellectual Property Rights and Economic Growth. **Review of Development Economics**, v.10, n.4, p.700-719. 2006.

FEDERAL TRADE COMMISSION. **To promote innovation: the proper balance of competition and patent law policy**, 2003. Disponível em <https://www.ftc.gov/sites/default/files/documents/reports/promote-innovation-proper-balance-competition-and-patent-law-and-policy/innovationrpt.pdf>. Acesso em: 15 de março de 2019.

FENTON, K.M. Combination Patents and Synergism: Must 2 + 2 = 5?, **Washington and Lee Law Review**, v. 37, n. 4, p.1206-1220, 1980.

FISHER, W. **Theories of Intellectual Property in Stephen Munzer**. New Essays in the Legal and Political Theory of Property. Cambridge University Press, 2001. Disponível em < <http://www.law.harvard.edu/faculty/tfisher/iptheory.html> > . Acesso em: 19 mar. 2019

FRANÇA, R.O. Patente como fonte de informação tecnológica. **Perspectivas em Ciência da Informação**, v. 2, n. 2, p. 235-264. 1997.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **HIV/Aids: produção do Efavirenz completa 11 anos, 2018**. Disponível em <https://portal.fiocruz.br/noticia/hivaids-producao-do-efavirenz-completa-11-anos>. Acesso em 18 de dezembro de 2018.

FURROW, M. E. Pharmaceutical Patent Life-Cycle Management After KSR v. Teleflex, **Food and Drug Law Journal**, v. 63 , p. 298–300 , 2008.

GALLINI, N.; SCOTCHMER, S. Intellectual property: when is it the best incentive system? **Innovation Policy and The Economy**, v.2, 2002.

GALLINI, N.T Patent policy and costly imitation. **The RAND Journal of Economics**, p. 52-63, 1992.

_____. The Economics of Patents: Lessons from Recent U.S. Patent Reform. **Journal of Economic Perspectives**, v.16, n.2. p.131–154. 2002.

GAUDRY, K.S. Evergreening: a common practice to protect new drugs. **Nature Biotechnology**. v. 29, n. 10, p. 876-878. 2011.

GILBERT, R.; SHAPIRO, C. Optimal patent length and breadth. **RAND Journal of Economics**, v.21, n.1, p.106. 1990.

GOLDIN, A.; MANTEL, N. The employment of combinations of drugs in the chemotherapy of neoplasias: a review. **Cancer Research**, v. 17, p. 635-654, 1957

GONTIJO C. **Propriedade industrial no século XXI: direitos desiguais**. Brasília: Instituto de Estudos Socioeconômicos/Rede Brasileira pela Integração dos Povos/Comércio com Justiça/Oxfam International; 2003.

_____. **As Transformações do Sistema de Patente, da Convenção de Paris ao Acordo TRIPS**. Fundação Heinrich Boll no Brasil, 2005. Disponível em https://br.boell.org/sites/default/files/publica_ogontijosfinal1.pdf. Acesso em 29 de dezembro de 2018

GRABOWSKI H. Patents, innovation and access to new pharmaceuticals. **Journal of International Economic Law**; v. 5, p.849-860. 2002

GRABOWSKI, H.G.; VERNON, J., A new look at the returns and risks to pharmaceutical R&D. **Management Science**, v. 36, n.7, p. 804–821. 1990.

GRECO, W. R.; BRAVO, G.; PARSONS, J. C. The search for synergy: a critical review from a response surface perspective. **Pharmacological Reviews**, v. 47, n. 2, p. 331-385, 1995.

GREEN, J. R.; SCOTCHMER, S. On the Division of Profit in Sequential Innovation. **RAND Journal of Economics**, v.26, n.1, p. 20-33. 1995.

GROSSMAN, G. M.; LAI, E.L.C. International Protection of Intellectual Property, **American Economic Review**, v.94, n.5, p.1635–53, 2004.

GROTEN, J.P.; FERON, V.J.; SUHNEL, J. Toxicology of simple and complex mixtures. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 22, n.6, Jun. 2001

GRYNSZPAN, F.; PEREIRA, M.G. A utilização da documentação de patentes como subsídio para pesquisas. **Revista de Administração**, v. 20, p. 22-26. Jul-set.1985.

HALL, B.H. Exploring the Patent Explosion. **Journal of Technology Transfer**, v.30, p.35-48, 2005.

_____. Patents and patent policy. **American Economic Review**, v.94, n.5, p.1635–53, 2007

HAO J.; RODRIGUEZ-MONGUIO R.; SEOANE-VAZQUEZ, E. Fixed-Dose Combination Drug Approvals, Patents and Market Exclusivities Compared to Single Active Ingredient Pharmaceuticals. **PLoS ONE**, v. 10, n.10, 2015.

HEMPHILL, C.S.; SAMPAT, B.N. Evergreening, patent challenges, and effective market life in pharmaceuticals. **Journal of Healthy Economics**, v. 31 p. 327-339, 2012.

HENRY, M.; TURNER, J.L. The Court of Appeals for the Federal Circuit's Impact on Patent Litigation. **The Journal of Legal Studies** v. 35, n. 1, p. 85-117, Jan. 2006.

HONG S.H. et al. Product-line extensions and pricing strategies of brand-name drugs facing patent expiration. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 11, n. 9, p. 746-754, 2005.

HUNT, R.M. **Nonobviousness and the incentive to innovate: an economic analysis of intellectual property reform**. Federal Reserve Bank of Philadelphia, Working Paper 99-3, 1999.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. **Diretrizes de exame de pedidos de patentes de modelo de utilidade**, Maio 2012.

_____. **Diretrizes de exame de pedidos de patentes. Conteúdo do Pedido de Patente**, Dezembro 2013. Resolução N°124, de 04 de dezembro de 2013.

_____. **Diretrizes de exame de pedidos de patentes na Área de Biotecnologia**, Março 2015. Resolução N° 144/2015.

_____. **Manual para o depositante de patentes**, Abril 2015.

_____. **Guia Simplificado para buscas em bases de patentes gratuitas**, Julho 2015. Disponível em < <http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/informacao/arquivos/informacao-tecnologica/tutorial-guia-de-buscas-hiperlink-atualizacao-2-30062015-parte-1.pdf>>. Acesso em 21 set 2016.

_____. **Agenda Prioritária 2014 – Relatório de Status**, Março 2015. Disponível em http://www.inpi.gov.br/sobre/arquivos/130315_status_agenda_prioritaria_dez_14_executivo_v2.pdf/view>. Acesso em 21 set 2016.

_____. **Diretrizes de exame de pedidos de patentes. Bloco II - Patenteabilidade**, Julho 2016. Resolução N° 169, de 15 de julho de 2016.

_____. **Orientação para Pesquisa, Elaboração, Depósito de um Pedido de Patente**. Junho 2016a. Disponível em <http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/guia-basico-de-patente>. Acesso em 20 de março de 2019.

_____. **Diretrizes de exame de pedidos de patentes. Aspectos relacionados ao exame de pedidos de patente na área de química**, Dezembro, 2017. Resolução N° 208, de 27 de dezembro de 2017.

_____. **Proposta de normas para redução do backlog de patentes**, Agosto 2017. Disponível em <<http://www.inpi.gov.br/noticias/em-evento-da-cni-inpi-apresenta-medidas-para-reduzir-o-backlog-de-patentes>>. Acesso em 17 jan 2018.

INTERNATIONAL FEDERATION OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURES & ASSOCIATIONS (IFPMA). **The Pharmaceutical Innovation Platform: Sustaining better Health of Patients Worldwide**. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association, Out. 2004. Disponível em https://www.who.int/intellectualproperty/Pharmaceutical_innovation.pdf. Acesso em: 09 jan. 2019.

JANNUZZI, A.H. **Proteção patentária de medicamentos no Brasil: Avaliação dos depósitos de patente de invenção sob vigência da nova Lei de Propriedade**

Industrial (9.279/96). Rio de Janeiro, 2007. Dissertação (mestrado) – Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Suckow, Rio de Janeiro, 2007.

JANNUZZI, A.H.; VASCONCELLOS, A.G.; SOUZA, C.G. Especificidades do patenteamento no setor farmacêutico: modalidades e aspectos da proteção intelectual. **Caderno de Saúde Pública**, v. 24, n.6, p.1205-1218, Jun. 2008.

JAVORCIK, B.S. The composition of foreign direct investment and protection of intellectual property rights. **European Economic Review**, v. 48, p. 39 – 62, 2004.

KIM, Y.K. et al. Appropriate intellectual property protection and economic growth in countries at different levels of development. **Research Policy**, v. 41, p. 358-375, 2012.

KITCH, E. W. Graham v. John Deere Co.: New Standards for Patents. **The Supreme Court Review**, v. 1966, p. 293-346, 1966.

KITCH, E.W. The Nature and function of the patent system. **Journal of Law And Economics**, v.20, n.2, p. 265-290, 1977.

KLEMPERER, P. How broad should the scope of patent protection be? **RAND Journal of Economics**, v.21, n.1, p.113, 1990.

KNESCH, G. Assessing Inventive Step in Examination and Opposition Proceedings en the EPO. **EPL Information**, v. 3. 1994

KORTUM, S.; LERNER, J. What is behind the recent surge in patenting? **Research Policy** v.28, n.1, p.1–22, 1999.

KUNIN, S.G.; BEVERINA, A.K. KSR's Effect on Patent Law. **Michigan Law Review First Impressions**, v.106.1, p. 50-54, 2007.

LAKE, K.J., Synergism and Nonobviousness: The Rhetorical Rubik's Cube of Patentability. **Boston College Law Review**, v. 24, p. 697, 1983.

Lee, S.I. Drug interaction: focusing on response surface models. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 58, p. 421–434, 2010.

LEMLEY, M.A. Expecting the unexpected. **Notre Dame Review**. v. 92, 2016.

LEMLEY, M.A. The Myth of the Sole Inventor. **Michigan Law Review** V. 110 p.709-760, 2012.

LEONARDOS, G.F.; AMARAL, R.L. Atividade Inventiva e Suficiência Descritiva – O Perito do Juízo Como “Técnico no Assunto”. **Revista da ABPI** N° 100, p 37-38, Maio/jun. 2009.

LEVIN, R.C., et al. Appropriating the returns from industrial R&D. **Brookings Papers on Economic Activity**, p.783–820, 1987.

LOEWE S.; MUSCHINEK, H. Ueber Kombinationswirkungen. **Arch Exp Path Pharmacol**, v. 114, p. 313-326, 1926.

LOEWE, S. The problem of synergism and antagonism of combined drugs. **Arzneimittelforschung**, v. 3, p. 285–290, 1953.

LUNNEY JR, G.S. E-Obviousness. **Michigan Telecommunications and Technology Law Review**, v. 7, 2001.

LUNNEY, J. R.; JOHNSON, C., Not So Obvious after All: Patent Law’s Nonobviousness Requirement, KSR, and the Fear of Hindsight Bias. **Georgia Law Review**, Forthcoming; Tulane Public Law Research Paper , v. 12-21, Out. 2012

MACEDO, M.F.G., BARBOSA, A.L.F. Patente: A fonte básica de informação tecnológica. In: **Patentes, Pesquisa & Desenvolvimento: um manual de propriedade intelectual** [online]. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000. 164 p

MACHLUP, F.; PENROSE, E. The Patent Controversy in the nineteenth century. **The Journal of Economic History**. New York, Economic History Association, v. 10, n.1, p. 1-29, Maio, 1950.

MACLEOD, Christine. **Inventing the Industrial Revolution: the English Patent System**. 1660-1800. Cambridge: Cambridge University Press, 1988.

MALAVOTA, L. M. **Inovar, modernizar, civilizar: considerações sobre o sistema de patentes no Brasil (1809-1882)** . Tese (Doutorado) – Universidade Federal Fluminense, Instituto de Ciências Humanas e Filosofia, Departamento de História, 2011.

MANDEL, G. The Non-Obvious Problem: How the Indeterminate Nonobviousness Standard Produces Excessive Patent Grants. **UC Davis Law Review**, v. 42, p. 57, 2008.

MANSFIELD, E. **Intellectual property protection, foreign direct investment, and technology transfer**, IFC discussion paper 19 (The World Bank and International Finance Corporation, Washington, DC, 1994. Disponível em: <http://documents.worldbank.org/curated/en/888591468739296453/pdf/multi-page.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2019

_____. Patents and Innovation: An Empirical Study. **Management Science**, v. 32, n.2, p.173-181, 1986.

MARTTIN, E.; DERRIEN, A.C. How to apply examiner search strategies in Espacenet. A case study. **World Patent Information**, v. 54, p. S33-S43, 2018.

MATTHEWS, D. WTO decision on Implementation of Paragraph 6. **Journal of International Economic Law**. v. 7, n. 1, Mar. 2004.

MEINERS, C.M.M.A. Patentes farmacêuticas e saúde pública: desafios à política brasileira de acesso ao tratamento anti-retroviral. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 7, p. 1467-1478, 2008.

MENDES, D. et al. Anuência prévia da Anvisa: a evolução da regulamentação de uma política de Estado. **Revista Brasileira de Políticas Públicas**, v. 4, n. 2, 2014.

MERGES, R.P. As Many As Six Impossible Patents Before Breakfast: Property Rights for Business Concepts and Patent System Reform, **Berkeley Technological Law Journal**, v. 14, p. 577, 1999.

_____. Uncertainty and the standard of patentability. **High Technology Law Journal**, v.7, p.1-70, 1992.

MERGES, R.P.; NELSON, R.R. On the complex Economics of Patent Scope. **Columbia Law Review**, v.90, p.839-916, 1990.

MERRILL, S. A.; LEVIN, R. C.; MYERS, M. B. **A patent system for the 21st century**. National Academies Press, 2004.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/MINISTÉRIO DESENVOLVIMENTO INDÚSTRIA E COMÉRCIO/ADVOCACIA GERAL DA UNIÃO. Portaria Interministerial nº 1.956 de 16/08/2011. Disponível em http://www.normasbrasil.com.br/norma/portaria-interministerial-1956-2011_234953.html. Acesso em 18 dez. 2018.

MIRANDA, P.H. et al. **Perguntas e respostas sobre patentes pipeline: como afetam sua saúde?** Rio de Janeiro: ABIA - Associação Brasileira Interdisciplinar de

AIDS, 2009. Disponível em http://abi aids.org.br/_img/media/PergResp_PIPELINE_PT.pdf. Acesso em: 02 abr. 2019

MUNOS, B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovations. **Nature Reviews Drug Discovery** v.8, p. 959-968, 2009.

NAVES, J. C. A estratégia indiana de proteção patentária de produtos farmacêuticos como forma de incentivar o desenvolvimento de sua indústria local. **Prismas: Direito, Políticas Públicas e Mundialização**, v. 8, p. 309-332, Jan./jun. 2011.

NELSON, H. S. Advair: combination treatment with fluticasone propionate/salmeterol in the treatment of asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 107, p. 398–416, 2001.

NOGUÉS, J. **Patents and Pharmaceutical Drugs: Understanding the Pressures os Developing Contries**. International Economics Department, The World Bank, Set. 1990

NOVELLI, E. An examination of the antecedents and implications of patent scope. **Research Policy**, v. 44, p.493-507, 2015.

O'DONOGHUE, T. Patentability requirement for sequential innovation. **The Rand Journal of Economics**, v.29, p.654–679, 1998.

ODDI, A.S. Beyond Obviousness: Invention Protection in the Twenty-First Century. **American University Law Review**, v. 38, p. 1097-1123,1989.

OLIVEIRA, L.G., et al. Informação de patentes: ferramenta indispensável para a pesquisa e o desenvolvimento tecnológico. **Química Nova**, Vol. 28, Suplemento, S36-S40, 2005.

OO, C.; SY, S.K.B. Fixed-dose combinations: a potential means to boost drug development for selected drugs. **Drug Discovery Today**. v. 23, n. 3, p. 457-459, Mar. 2018.

PACKIN, T. A new test for obviousness in combination patents: Economic synergy. **Cardozo Law Review**. v.28, n.2, 2006.

PEREIRA, D.J.K.; KUNIN S.G. What is your reasonable expectation of success in obtaining pharmaceutical or biotechnology patents having nonobvious claimed

invention that the court will uphold? An overview of obviousness court decisions. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 5, 2015.

PINHEIRO, E.S. A Indústria Farmacêutica Transnacional e o Mercado Brasileiro. In: Bermudez, J.A.Z., Bonfim, J.R.A., **Medicamentos e a Reforma do Setor de Saúde**, 1ed., São Paulo, Brasil, HUCITEC/SOBRAVIME, 1999

POOLE, J. P. Knowledge transfers from multinational to domestic firms: Evidence from worker mobility. **Review of Economics and Statistics**, v.95, n.2, p.393–406, 2012.

POURKAVOOS, N. Unique Risks, Benefits, and Challenges of Developing Drug–Drug Combination Products in a Pharmaceutical Industrial Setting. **Combined Products Therapy**, v. 2, n. 2, 2012.

PRIDE, C.K. Misguided panic and missed opportunity for pharmaceutical inventions: how unexpected results eclipsed reasonable expectation of success in *BMS v. Teva*. **Berkeley Technology Law Journal**, v. 31, p. 587-622, 2016.

RANTANEN, J., The Federal Circuit’s New Obviousness Jurisprudence: An Empirical Study. **Stanford Technology Law Review**, v.16, n.3, p.709-768, 2013.

REICH, D.E.; LANDER, E.S. On the allelic spectrum of human disease. **Trends Genetics**, v. 17, p. 502–510, 2001.

REICHMAN, J.H.; HASENZAHN, C. **Non-voluntary Licensing of Patented Inventions: Historical Perspective, Legal Framework under TRIPS, and an Overview of the Practice in Canada and the USA**. Junho de 2003. Disponível em <https://www.ictsd.org/themes/innovation-and-ip/research/non-voluntary-licensing-of-patented-inventions-historical>. Acesso em 18 de dezembro de 2018.

REIS, A.; BERMUDEZ, J.; OLIVEIRA, M. Effects of the TRIPS Agreement on the access to medicines: considerations for monitoring drug prices In: BERMUDEZ, J.; OLIVEIRA, M. (Ed.). **Intellectual property rights in the context of the WTO TRIPS Agreement: challenges for the public health**. Rio de Janeiro: ENSP, 2004. p. 99-116.

REITZING, M.G., **On the Effectiveness of Novelty and Inventive Step as Patentability Requirements - Structural Empirical Evidence Using Patent Indicators**. Julho, 2004. Copenhagen Business School Lefic Center for Law, Economics, and Financial Institutions Working Paper No. 2003-01. Disponível em <<http://ssrn.com/abstract=745568>>. Acesso em: 20 set 2016

RENBARGER, D.C. Putting the Brakes on Drugs: The Impact of KSR v. Teleflex on Pharmaceutical Patenting Strategies, **Georgia Law Review**, v. 42, p. 905-939, 2008.

RODRIGUES, W.C.V; SOLER, O. Licença compulsória do efavirenz no Brasil em 2007: contextualização. **Revista Panamenha Salud Publica**. V. 26, n.6, p.553–9. 2009.

ROELL, K.R.; REIF, D.M.; MONTSINGER-REIF, A.A. An Introduction to Terminology and Methodology of Chemical Synergy – Perspectives from Across Disciplines. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, Abr. 2017

ROOX, K. et al. Patent-related barriers to market entry for generic medicines in the European Union: a review of weaknesses in the current European Patent System and their impact on the market access of generic medicines. **Journal of Generic Medicines** v. 5, n. 4, Jul. 2018.

SCHERER, Frederic. Nordhaus' Theory of Optimal Patent Life: A Geometric Reinterpretation. **The American Economic Review**. v. 62, n. 3, p. 422-427, 1972.

SCHNEIDER, H.J Non-Obviousness, The Supreme Court, and the Prospects for Stability, **Journal of the Patent Office Society**, v. 60, p. 304, 317, 1978.

SCOTCHMER, S. Standing on the Shoulders of Giants: Cumulative Research and the Patent Law. **Journal of Economic Perspectives**, v.5, n.1, p. 29-41, 1991.

SEOANE-VAZQUEZ, E. Analysis of the Impact of the Uruguay Round Agreements Act on Pharmaceutical Patents. **Food & Drug Law Journal**, v. 64, 2009

SICHEL, Ricardo Luiz. A Anuência Prévia, pela ANVISA – Patentes Farmacêuticas. Rio de Janeiro: **Revista do IBPI**, v. 8, p.62, 2013.

SILVA, D. F. **Pools de Patentes: Impactos no interesse público e interface com problemas de qualidade do sistema de patentes**. 2012. 201f. Tese (doutorado em políticas públicas estratégias e desenvolvimento), UFRJ, Rio de Janeiro, 2012.

SLINKER B. K.. The Statistics of Synergism. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 30, p. 723–731, 1998.

SMALLEY, K.S.M et al. Multiple signaling pathways must be targeted to overcome drug resistance in cell lines derived from melanoma metastases. **Molecular Cancer Therapy**, v. 5, n. 5, 2006

SORESCU, A.B.; CHANDY, R.K.; PRABHU, J.C. Sources and financial consequences of radical innovation: insights from pharmaceuticals. **Journal of Marketing**, v. 67, n. 4, p.82–102, 2003.

STERNITZKE, C. Reducing uncertainty in the patent application procedure – Insights from invalidating prior art in European patent applications. **World Patent Information**, v. 31, p. 48-53, 2009.

STIGLITZ, J. E. Knowledge as a global public good. **Global public goods**, v.1, n.9, p.308-326, 2007.

SWEET, C.M.; MAGGIO, D.S.E. Do stronger intellectual property rights increase innovation? **World Development**, v. 66, p. 665–677, 2015.

TALLARIDA, R.J. Quantitative Methods for Assessing Drug Synergism. **Genes & Cancer**, v.2, n. 11, 2011

TANG, J.; WENNERBERG, K; AITOKALLIO, T. What is synergy? The Saariselka agreement revisited. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, p.181, 2015.

THOMAS, J.R., Collusion and Collective Action in the Patent System: A Proposal for Patent Bounties, **University of Illinois Law Review**., p. 305, 2001.

THOMAS, N.A. Secondary Considerations in Nonobviousness Analysis: The Use of Objective Indicia Following KSR v. Teleflex. **New York University Law Review**, v. 86 p. 2070-2112, 2011.

TOJAL, S.B.B.; PESSÔA, P.R. A anuência prévia na concessão de patentes de medicamentos e a regulação econômica da indústria farmacêutica. **Revista de Direito Sanitário**, v. 8, n. 3 p. 148-165. Nov. 2007.

UNCTAD-ICTSD. **Resource Book on TRIPS and Development**, Cambridge, 2005. Disponível em: https://unctad.org/en/PublicationsLibrary/ictsd2005d1_en.pdf. Acesso em: 18 dez. 2018.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE. **Patent Laws, 35 U.S.C.112 Specification. Manual Of Patent Examining Procedure** , 2014.

VASCONCELLOS, A.G., **Propriedade Intelectual dos conhecimentos associados à biodiversidade, com ênfase nos derivados de plantas medicinais – desafios para inovação biotecnológica no Brasil**. Rio de Janeiro, 2003. Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, CCS, Rio de Janeiro, 2003.

WADMAN M. The right combination. **Nature**, v. 439, n. 26, p. 390-391, 2006.

WEBB J.L. Enzyme and Metabolic Inhibitors, **New York: Academic Press**, v. 1, 1963

WEINER, G. J. Rituximab: mechanism of action. **Seminars in Hematology**. V. 47, p.115–123, 2010

WERTHEIMER, A.; MORRISON, A. Combination Drugs: Innovation in Pharmacotherapy. **Pharmacy and Technology**, v. 27, n. 1, p. 44-49, 2002.

WHELAN, D. A Critique of the Use of Secondary Considerations in Applying the Section 103 Nonobviousness Test for Patentability. **Boston College Law Review**, v. 28, n. 2, p. 357-381, 1987.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. **WIPO Patent Drafting Manual. 2007**. Disponível em: http://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/patents/867/wipo_pub_867.pdf. Acesso em: 10 Nov. 2017).

_____. **Standing Committee on the Law of Patentes. Study on Inventive Step**. 22ª sessão, Genebra, Julho 2015. Disponível em http://www.wipo.int/scp/en/meetings/session_22/comments_received.html. Acesso em: 10 set. 2018.

_____. **Undertanding Industrial Property**. 2016. Disponível em: https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo_pub_895_2016.pdf. Acesso em: 04 abr. 2019

_____. **World Intellectual Property Indicators 2017**. Geneva: World Intellectual Property Organization, 2017.

_____. **Further Study on Inventive Step (Part I)**. 2018a. Disponível em https://www.wipo.int/meetings/en/doc_details.jsp?doc_id=408867. Acesso em: 14 jan. 2019

_____. **Further Study on Inventive Step (Part II)**. 2018b. Disponível em https://www.wipo.int/meetings/en/doc_details.jsp?doc_id=408867. Acesso em: 14 jan. 2019

_____. **Guide to the international patent classification – Version 2018**. 2018c. Disponível em

https://www.wipo.int/export/sites/www/classifications/ipc/en/guide/guide_ipc.pdf. Acesso em: 14 jan. 2019

_____. **International Patent Classification, 2019**. Disponível em <https://www.wipo.int/classifications/ipc/en/>. Acesso em: 14 jan. 2019

WORLD TRADE ORGANIZATION. **Agreement on trade-related aspects of intellectual property rights**. Geneva: World Trade Organization; 1994.

_____. **Declaration on the TRIPS agreement and public health**. Genebra: OMC, 2001. Disponível em: www.wto.org/english/thewto_e/minist_e/min01_e/mindecl_trips_e.htm. Acesso em: 17 dez. 2018.

YIN, H. A new formula for analyzing formulation-patent obviousness. **Temple Law Review**. v. 83, p. 829-855, 2011.

ZHAO, L.; AU, J. L.; WIENTJES, M. G. Comparison of methods for evaluating drug-drug interaction. **Frontiers in Bioscience**. Elite Ed. 2, p. 241–249, 2010.

ZIMMERMANN, G.R.; LEHÁR, J.; KEITH, C. T. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts. **Drug Discovery Today**. V. 12, n 1/2, 2007

APÊNDICE – Formulário Analítico

Formulário N°	
Escritório	
Seção 1	
Categoria da reivindicação principal:	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):	
Componente 1:	
Componente 2:	
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	
Seção 2	
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	
O estado da técnica descreve uma combinação?	
Componente 1:	
Componente 2:	
Possui atividade inventiva?	
Pedido concedido?	
Seção 3	
Apresentou teste experimentais?	
Os testes confirmam o sinergismo?	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	
Outras informações:	
CATEGORIA:	
Obs:	

FORMULÁRIO 1

Formulário N°	1	
Escritório	INPI	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	mecamilamina	Nome fármaco
Componente 2:	bupropiona	Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	-----	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	----	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	cita que mecamilamina e bupropiona são úteis no tratamento do vício da nicotina, mas não sugere a combinação	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Não	
Componente 1:	--	
Componente 2:	--	
Possui atividade inventiva?		
Pedido concedido?		
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Não	
Os testes confirmam o sinergismo?	--	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	--	
Outras informações:		
CATEGORIA:	4A	
Obs: Sem comprovação de efeitos sinérgicos. Efeitos individuais descritos no estado da técnica		

Formulário N°	1	
Escritório	EPO	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	mecamilamina	Nome fármaco
Componente 2:	bupropiona	Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	Mesmo escopo	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	Não	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	D1 trata do uso de mecamilamina no tratamento de dependência e D2 do uso de ansiolíticos para o mesmo fim	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Não	
Componente 1:	--	
Componente 2:	--	
Possui atividade inventiva?	Sim	
Pedido concedido?	Sim	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Sim	
Os testes confirmam o sinergismo?	Sim	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	Não avaliado (não)	
Outras informações:	Na manifestação apresentou um estudo demonstrando que o bupropiona diminui a síndrome de abstinência	
CATEGORIA:	4BII	
Obs:		

Formulário N°		1
Escritório		USPTO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	mecamilamina	Nome fármaco
Componente 2:	bupropiona	Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mesmo escopo
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		
O estado da técnica descreve uma combinação?		
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		
CATEGORIA:		
Obs: Exame não disponível. Concedido o mesmo quadro		

FORMULÁRIO 2

Formulário N°		2
Escritório		INPI
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	antagonista de endotelina de fórmula especificada (4 compostos)	estrutura química
Componente 2:	bloqueado beta selecionado de um grupo com mais de 10 opções	nome fármaco (grupo maior que 10)
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		-----
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		-----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	combinação de derivado de ácido carboxílico com atividade antagonista de endotelina + bloqueador beta	
O estado da técnica descreve uma combinação?		
Componente 1:	derivado de ácido carboxílico com atividade antagonista de endotelina (com coincidências com a fórmula Markush do pedido)	
Componente 2:	bloqueador beta	
Possui atividade inventiva?		
Pedido concedido?		
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		
CATEGORIA:		
Obs: O pedido foi indeferido por falta de suficiências descritiva. Os pedidos dos outros escritórios não foram avaliados.		

FORMULÁRIO 3

Formulário N°	3	
Escritório	INPI	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	amlodipina	Nome fármaco
Componente 2:	Atorvastatina	Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	-----	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	-----	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	efeitos da sinvastatina na redução da morbidade em pacientes com doenças cardiovasculares	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Não	
Componente 1:	--	
Componente 2:	--	
Possui atividade inventiva?	Não	
Pedido concedido?	Não	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Não	
Os testes confirmam o sinergismo?	---	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	---	
Outras informações:		
CATEGORIA:	4A	
Obs:		

Formulário N ^o		3
Escritório		EPO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	amlodipina	Nome fármaco
Componente 2:	Atorvastatina	Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mesmo escopo
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		efeitos da sinvastatina na redução da morbidade em pacientes com doenças cardiovasculares
O estado da técnica descreve uma combinação?		Não
Componente 1:		--
Componente 2:		--
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Não
Os testes confirmam o sinergismo?		---
O estado da técnica sugere o sinergismo?		---
Outras informações:		O requerente comenta em sua manifestação sobre um efeito sinérgico na produção o NO, mas não foi apresentado o teste
CATEGORIA:		4A
Obs: Não há discussão sobre sinergismo		

FORMULÁRIO 4

Formulário N°	4	
Escritório	INPI	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	tetraidroaminoacridina OU milamelina OU 1-benzil....	Nome dos fármacos e nome químico
Componente 2:	composto de fórmula 1	Markush
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	-----	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	----	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	Combinação do composto 1-benzil.... Com xantina da fig 1 para tratamento de doenças neurodegenerativas	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim	
Componente 1:	1- benzil...	
Componente 2:	xantina de fórmula 1	
Possui atividade inventiva?	Não	
Pedido concedido?	Não	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Não	
Os testes confirmam o sinergismo?	---	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	---	
Outras informações:		
CATEGORIA:	1A	
Obs:		

Formulário N ^o		4
Escritório		EPO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	tetraidroaminoacridina OU milamelina OU 1-benzil....	Nome dos fármacos e nome químico
Componente 2:	composto de fórmula 1	Markush
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mesmo escopo
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		
O estado da técnica descreve uma combinação?		
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		
CATEGORIA:		
Obs: O exame técnico não estava disponível		

Formulário N ^o		4
Escritório		USPTO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	inibidor ACHE	mecanismo de ação
Componente 2:	compostos que aumenta o nível de adenosina extracelular	mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mais amplo
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		
O estado da técnica descreve uma combinação?		
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		
CATEGORIA:		
Obs: O exame técnico não estava disponível		

FORMULÁRIO 5

Formulário N°		5
Escritório		INPI
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	derivado de estibeno	markush
Componente 2:	composto de coordenação de platina	mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		----
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		D1 -tamoxifeno retarda o desenvolvimento de resistência à cisplatina D2 - sinergismo da combinação
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		tamoxifeno
Componente 2:		cisplatina
Possui atividade inventiva?		Não
Pedido concedido?		Não
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		Não
O estado da técnica sugere o sinergismo?		---
Outras informações:		
CATEGORIA:		3A
Obs:		

Formulário N°		5
Escritório		EPO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	derivado de estibeno	markush
Componente 2:	composto de coordenação de platina	mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mesmo quadro
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		D1 - tamoxifeno retarda o desenvolvimento de resistência à cisplatina D2 - sinergismo da combinação
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		tamoxifeno
Componente 2:		cisplatina
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		Os dados de sinergismo não foram discutidos
CATEGORIA:		3
Obs:		

Formulário N ^o		5
Escritório		USPTO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	derivado de estibeno (exceto cisplatina)	markush
Componente 2:	composto de coordenação de platina	mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mais restrito
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		D1 -tamoxifeno retarda o desenvolvimento de resistência à cisplatina D2 - sinergismo da combinação
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		tamoxifeno
Componente 2:		cisplatina
Possui atividade inventiva?		
Pedido concedido?		
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		Os dados de sinergismo não foram discutidos
CATEGORIA:		3
Obs:		

FORMULÁRIO 6

Formulário N°		6
Escritório		INPI
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	antagonista opióide 0,5-20 mg/Kg	mecanismo de ação
Componente 2:	modulador de complexo do receptor de DNA 10-400 mg/kg	mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		----
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		-----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	tratamento da dependencia de nicotina pela combinação de uma quantidade de antagonista opióide e agentes facilitadores do tratamentos	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim	
Componente 1:	antagonista opióide	
Componente 2:	agentes facilitadores do tratamentos	
Possui atividade inventiva?	Sem novidade	
Pedido concedido?	Não	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		
CATEGORIA:		N
Obs:		

Formulário N ^o		6
Escritório		USPTO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	naloxone ou naltrexone	Nome dos fármacos
Componente 2:	acamprosate	Nome dos fármacos
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mais restrito
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		
O estado da técnica descreve uma combinação?		
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		
CATEGORIA:		
Obs: O exame técnico não estava disponível		

FORMULÁRIO 7

Formulário N°		7
Escritório		INPI
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Uso
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	1-(4-cloro-anilino)... E composto markush	nome químico e fórmula markush
Componente 2:	composto orgânico capaz de se ligar a glicoproteína, com mais de 50 exemplos	mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		----
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		revela o imitinib e suas combinações com corticosteróides, azatioprina, metotrexato, e antibióticos
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		imitinib
Componente 2:		Antibióticos
Possui atividade inventiva?		Não
Pedido concedido?		Não
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		(NÃO PARA TODO ESCOPO)
Os testes confirmam o sinergismo?		--
O estado da técnica sugere o sinergismo?		--
Outras informações:		Demonstrou diminuição da resistencia, apenas para a combinação de imitinib + eritromicina
CATEGORIA:		2A
Obs: O examinador considerou a combinação exemplificada inventiva, mas a requerente se recusou à restringir o quadro. O efeito sinérgico não foi demonstrado para toda a matéria pleiteada		

Formulário N°		7
Escritório		EPO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Uso
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	1-(4-cloro-anilino)... E composto markush	nome químico e fórmula markush
Componente 2:	composto orgânico capaz de se ligar a glicoproteína, com mais de 50 exemplos	mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mesmo escopo
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		revela o imitinib e suas combinações com corticosteróides, azatioprina, metrotexato, e antibióticos
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		imitinib
Componente 2:		Antibióticos
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		Sinergismo não discutido
CATEGORIA:		2
Obs:		

FORMULÁRIO 8

Formulário N°	8	
Escritório	INPI	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	loteprednol	nome fármaco
Componente 2:	formoterol ou salbutamol	nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	----	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	----	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	estado da técnica cita a combinação das classes	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim	
Componente 1:	corticosteróides como a beclometasona e budesonida	
Componente 2:	formoterol	
Possui atividade inventiva?	Sim	
Pedido concedido?	Sim	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Sim	
Os testes confirmam o sinergismo?	Sim	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	Não	
Outras informações:		
CATEGORIA:	2BII	
Obs:		

Formulário N ^o		8
Escritório		EPO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	loteprednol	nome fármaco
Componente 2:	Agonista receptor beta 2 adrenérgico	Mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mais amplo
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		estado da técnica cita a combinação das classes
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		corticosteróides como a beclometasona e budesonida
Componente 2:		formoterol
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		Sim
O estado da técnica sugere o sinergismo?		Não
Outras informações:		Os dados de sinergismo não foram comentados
CATEGORIA:		2
Obs:		

Formulário N ^o		8
Escritório		USPTO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	loteprednol	nome fármaco
Componente 2:	salbutamol, reproterol, salmeterol, formoterol	nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mais amplo
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		estado da técnica cita a combinação das classes
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		corticosteróides como a beclometasona e budesonida
Componente 2:		formoterol
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		Sim
O estado da técnica sugere o sinergismo?		Não
Outras informações:		Considerou sinérgico apenas para compostos exemplificados e os próximos deles
CATEGORIA:		2BII
Obs:		

FORMULÁRIO 9

Formulário N°	9	
Escritório	INPI	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	loteprenol	nome fármaco
Componente 2:	azelastina	nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	----	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	----	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	anti-histamínico como a levocabastina, azelastina ou azatadina e esteróides tópicos nasais, como a beclometasona, flunisolina, dexametasona ou budesonida	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim	
Componente 1:	esteróide tópico nasal	
Componente 2:	azelastina	
Possui atividade inventiva?	Sim	
Pedido concedido?	Sim	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Sim	
Os testes confirmam o sinergismo?	Sim	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	Não	
Outras informações:	A tabela 1 do RD demonstra estudos comparativos da combinação com os componentes isolados	
CATEGORIA:	2BII	
Obs:		

Formulário N ^o		9
Escritório		EPO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	loteprenol	nome fármaco
Componente 2:	antihistamina	Mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mais amplo
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		
O estado da técnica descreve uma combinação?		
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?		
Pedido concedido?		
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		
CATEGORIA:		2
Obs: O exame técnico não estava disponível		

Formulário N ^o		9
Escritório		USPTO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	loteprenol	nome fármaco
Componente 2:	azelastina	nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mesmo quadro
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		anti-histamínico como a levocabastina, azelastina ou azatadina e esteróides tópicos nasais, como a beclometasona, flunisolina, dexametasona ou budesonida
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		esteróide tópico nasal
Componente 2:		azelastina
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		Sim
O estado da técnica sugere o sinergismo?		Não
Outras informações:		
CATEGORIA:		2BII
Obs:		

FORMULÁRIO 10

Formulário N°	10	
Escritório	INPI	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	cloridrato de tramadol	nome do fármaco
Componente 2:	topiramato ou gabapentina ou lamotrigina ou RWJ-333369	nome dos fármacos
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	---	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	---	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	evidencia a atividade analgésica do tramadol	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Não	
Componente 1:	--	
Componente 2:	--	
Possui atividade inventiva?	Sim	
Pedido concedido?	Sim	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Sim	
Os testes confirmam o sinergismo?	Sim	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	Não	
Outras informações:	Apresentou dados de sinergismo comparando a combinação com os componentes isolados. No entanto, foram algumas combinações específicas. O examinador mandou restringir à tais combinações	
CATEGORIA:	4BII	
Obs: Os resultados foram considerados sinérgicos e não sugeridos no estado da técnica. O estado da técnica utilizado não trata do segundo componente		

Formulário N°		10
Escritório		EPO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	cloridrato de tramadol	nome do fármaco
Componente 2:	topiramato ou gabapentina ou lamotrigina ou RWJ-333369	nome dos fármacos
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mesmo quadro
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		Não
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		tramadol + drogas anticonvulsivantes para tratamento de dor
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		tramadol
Componente 2:		benzodiazepínicos
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		Sim
O estado da técnica sugere o sinergismo?		Não
Outras informações:		
CATEGORIA:		2BII
Obs: Os componentes foram restringidos devido ao estado da técnica		

Formulário N ^o		10
Escritório		USPTO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	cloridrato de tramadol	nome do fármaco
Componente 2:	topiramato	nome do fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mais restrito
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		
O estado da técnica descreve uma combinação?		
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		
CATEGORIA:		
Obs: O exame técnico não estava disponível		

FORMULÁRIO 11

Formulário N°	11	
Escritório	INPI	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	composto de fórmula I	Markush
Componente 2:	doramectina	nome do fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	----	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	----	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	composição antiparasitária compreendendo bis-arila (fipronil) + uma avermectina ou milbemicina	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim	
Componente 1:	fipronil	
Componente 2:	avermectina, abamectina, doramectina ou moxidectina	
Possui atividade inventiva?	Sim	
Pedido concedido?	Sim	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Sim	
Os testes confirmam o sinergismo?	Sim	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	Não	
Outras informações:	Apresentou dados comparativos da combinação vs componentes isolados durante a sua manifestação. O examinador considerou sinérgico	
CATEGORIA:	1BII	
Obs: Os resultados foram sinérgicos e a combinação não estava sugerida no estado da técnica.		

FORMULÁRIO 12

Formulário N°	12	
Escritório	INPI	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Método de tratamento (uso)	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	atovaquona	Nome do fármaco
Componente 2:	proguanila	Nome do fármaco
Componente 3:	primaquina	Nome do fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	----	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	----	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	D1 revela a combinação de atovaquona e proguanila. D3 revela a atividade antimalária de primaquina	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim (em parte)	
Componente 1:	Atovaquona	
Componente 2:	proguanila	
Possui atividade inventiva?	Não	
Pedido concedido?	Não	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Não	
Os testes confirmam o sinergismo?	--	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	--	
Outras informações:	--	
CATEGORIA:	4A	

Formulário N ^o	12
Escritório	EPO
Seção 1	
Categoria da reivindicação principal:	Método de tratamento
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):	
Componente 1:	atovaquona
Componente 2:	proguanila
Componente 3:	primaquina
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	Mesmo quadro
Seção 2	
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	D1 revela a combinação de atovaquona e proguanila. D3 revela a atividade antimalária de primaquina
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim (em parte)
Componente 1:	Atovaquona
Componente 2:	proguanila
Possui atividade inventiva?	Sim
Pedido concedido?	Sim
Seção 3	
Apresentou teste experimentais?	Não
Os testes confirmam o sinergismo?	--
O estado da técnica sugere o sinergismo?	--
Outras informações:	--
CATEGORIA:	4A
Considerou inventivo pois não estava sugerido a combinação com primaquina. Não há nenhum comentário sobre testes de sinergismo	

Formulário N°	12	
Escritório	USPTO	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Método de tratamento	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	atovaquona	Nome do fármaco
Componente 2:	proguanila	Nome do fármaco
Componente 3:	primaquina	Nome do fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	Mesmo quadro	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		
O estado da técnica descreve uma combinação?		
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?		
Pedido concedido?		
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		
CATEGORIA:		
O exame técnico não estava disponível		

FORMULÁRIO 13

Formulário N°	13	
Escritório	INPI	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	formoterol	nome fármaco
Componente 2:	Fuorato de mometasona	nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	----	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	----	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	d1 ensina uma combinação de mometasona e formoterol, enquanto d4 ensina que o fuorato de mometasona é utilizado no tratamento da asma	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim	
Componente 1:	formoterol	
Componente 2:	mometasona	
Possui atividade inventiva?	Não	
Pedido concedido?	Não	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Não	
Os testes confirmam o sinergismo?	--	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	--	
Outras informações:	--	
CATEGORIA:	1A	
Obs: O examinador considerou que o estado da técnica já sugeria a combinação. Sem dados de sinergismo		

Formulário N°	13
Escritório	epo
Seção 1	
Categoria da reivindicação principal:	Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):	
Componente 1:	formoterol nome fármaco
Componente 2:	Fuorato de mometasona nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	Mesmo quadro
Seção 2	
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	Não
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	combinação de corticosteróides com formoterol sinérgica
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim
Componente 1:	formoterol
Componente 2:	corticosteróides específicos, menos mometasona
Possui atividade inventiva?	Sim
Pedido concedido?	Sim
Seção 3	
Apresentou teste experimentais?	Sim
Os testes confirmam o sinergismo?	Sim
O estado da técnica sugere o sinergismo?	Não
Outras informações:	
CATEGORIA:	1BII
Obs: A combinação do estado da técnica mostrou efeito sinérgico. Ainda assim, o examinador considerou que seria não óbvio propor a combinação pleiteada e que os resultados foram surpreendentes.	

FORMULÁRIO 14

Formulário N°	14
Escritório	INPI
Seção 1	
Categoria da reivindicação principal:	Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):	
Componente 1:	formoterol nome fármaco
Componente 2:	fluticasona nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	----
Seção 2	
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	divulga combinação de agonistas beta2 adrenérgicos (citando o formoterol) com agentes esteróides e antecipa diversos efeitos sinérgicos decorrentes dessa combinação
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim
Componente 1:	formoterol
Componente 2:	Esteroides diversos
Possui atividade inventiva?	Não
Pedido concedido?	Não
Seção 3	
Apresentou teste experimentais?	Sim
Os testes confirmam o sinergismo?	Não
O estado da técnica sugere o sinergismo?	--
Outras informações:	--
CATEGORIA:	1A
Obs: O examinador considerou que os resultados dos testes não demonstraram sinergismo. O estado da técnica cita inúmeras vantagens da associação das classes terapêuticas	

Formulário N°	14
Escritório	EPO
Seção 1	
Categoria da reivindicação principal:	Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):	
Componente 1:	formoterol nome fármaco
Componente 2:	fluticasona nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	Mesmo quadro
Seção 2	
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	divulga combinação de agonistas beta2 adrenérgicos (citando o formoterol) com agentes esteróides e antecipa diversos efeitos sinérgicos decorrentes dessa combinação
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim
Componente 1:	formoterol
Componente 2:	Esteroides diversos
Possui atividade inventiva?	Sim
Pedido concedido?	Sim
Seção 3	
Apresentou teste experimentais?	Sim
Os testes confirmam o sinergismo?	--
O estado da técnica sugere o sinergismo?	--
Outras informações:	Sinergismo não discutido
CATEGORIA:	1
Obs:	

FORMULÁRIO 15

Formulário N°	15	
Escritório	INPI	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	agente de lesão vascular (diferente de um agente anticancer liberador de citocina)	mecanismo de ação
Componente 2:	inibidor de formação ou da ação de óxido nítrico	mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	----	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	----	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	revela uma combinação contendo o agente anticancer e um inibidor de ácido nítrico sintase	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim	
Componente 1:	agente anticancer liberador de citocina	
Componente 2:	inibidor de óxido nítrico sintase	
Possui atividade inventiva?	Não	
Pedido concedido?	Não	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Sim	
Os testes confirmam o sinergismo?	Não	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	--	
Outras informações:	Apresentou dados comparativos da combinação e dos componentes isolados. O examinador não considerou sinérgico pois não foi apresentada uma análise isoblográfica	
CATEGORIA:	2A	
Obs:		

Formulário N°		15
Escritório		EPO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	agente de lesão vascular (diferente de um agente anticancer liberador de citocina)	mecanismos de ação
Componente 2:	inibidor de formação ou da ação de óxido nítrico	mecanismos de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mesmo quadro
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		revela uma combinação contendo o agente anticancer e um inibidor de ácido nítrico sintase
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		agente anticancer liberador de citocina
Componente 2:		inibidor de oxido nítrico sintase
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		Sim
O estado da técnica sugere o sinergismo?		Não
Outras informações:		
CATEGORIA:		2BII
Obs:		

FORMULÁRIO 16

Formulário N°	16
Escritório	INPI
Seção 1	
Categoria da reivindicação principal:	Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):	
Componente 1:	formoterol Nome fármaco
Componente 2:	sal tiotrópico Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	----
Seção 2	
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	vantagens da associação de beta2 adrenérgico com anticolinérgico
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim
Componente 1:	beta adrenérgico
Componente 2:	anticolinérgico
Possui atividade inventiva?	Não
Pedido concedido?	Não
Seção 3	
Apresentou teste experimentais?	Não
Os testes confirmam o sinergismo?	--
O estado da técnica sugere o sinergismo?	--
Outras informações:	--
CATEGORIA:	3A
Obs: considerada seleção aleatória de compostos.	

Formulário N°	16
Escritório	EPO
Seção 1	
Categoria da reivindicação principal:	Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):	
Componente 1:	formoterol Nome fármaco
Componente 2:	sal tiotrópico Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	Mesmo quadro
Seção 2	
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	Não
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim
Componente 1:	formoterol
Componente 2:	ipratropium
Possui atividade inventiva?	Sim
Pedido concedido?	Sim
Seção 3	
Apresentou teste experimentais?	Sim
Os testes confirmam o sinergismo?	Sim
O estado da técnica sugere o sinergismo?	Não
Outras informações:	Apresentou durante o exame o documento WO00/ 69468 o qual demonstrou efeitos supra-aditivos para a combinação
CATEGORIA:	2BII
Obs:	

Formulário N°	16	
Escritório	USPTO	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	formoterol	Nome fármaco
Componente 2:	sal tiotrópico	Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	Mesmo quadro	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		
O estado da técnica descreve uma combinação?		
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?	Sim	
Pedido concedido?	Sim	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		
CATEGORIA:		
Obs: Exame técnico não disponível		

FORMULÁRIO 17

Formulário N°		17
Escritório		INPI
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	inibidor de renina formula 1	Markush
Componente 2:	hidroclorotiazida	Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		----
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	efeitos de aumento da concentração e atividade da renina plasmática causados pelo tratamento de hipertensos com diuréticos como a hidroclorotiazida. O documento D4 foi citado no 3º parecer, após a requerente restringir para a hidroclorotiazida.	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Não	
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?		Não
Pedido concedido?		Não
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		Sim
O estado da técnica sugere o sinergismo?		Sim
Outras informações:		efeito sinérgico já seria esperado frente ao documento D4.
CATEGORIA:		4BI
Obs: O examinador conclui que já era conhecido a atividade antihipertensiva dos dois componentes, de modo que seria óbvio combina-los. Quanto ao efeito sinérgico, já seria esperado frente ao documento D4.		

Formulário N ^o		17
Escritório		EPO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	inibidor de renina formula 1	Markush
Componente 2:	diurético	Mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mais amplo
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	efeitos de aumento da concentração e atividade da renina plasmática causados pelo tratamento de hipertensos com diuréticos como a hidroclorotiazida.	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Não	
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?	Sim	
Pedido concedido?	Sim	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Sim	
Os testes confirmam o sinergismo?	--	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	--	
Outras informações:	Sinergismo não discutido	
CATEGORIA:	4	
Obs:		

FORMULÁRIO 18

Formulário N°		18
Escritório		INPI
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	ORLISTAT	Nome fármaco
Componente 2:	COLESTIRAMINA, COLESTIPOL OU SEVELAMER	Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		----
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		Combinação entre orlistat e sequestrante de ác biliar
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		orlistat
Componente 2:		Celulose microcristalina
Possui atividade inventiva?		Não
Pedido concedido?		Não
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Não
Os testes confirmam o sinergismo?		--
O estado da técnica sugere o sinergismo?		--
Outras informações:		
CATEGORIA:		1A
Obs:		

Formulário N°	18	
Escritório	EPO	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	ORLISTAT	Nome fármaco
Componente 2:	COLESTIRAMINA, COLESTIPOL OU SEVELAMER, derivados de ceulose, dextran e amido	Nome fármaco e classe química
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	Mais amplo	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	Sim	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	Combinação entre orlistat e sequestrante de ác biliar	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim	
Componente 1:	orlistat	
Componente 2:	Celulose microcristalina	
Possui atividade inventiva?	Sim	
Pedido concedido?	Sim	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Não	
Os testes confirmam o sinergismo?	--	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	--	
Outras informações:	Não há discussão sobre sinergismo	
CATEGORIA:	1A	
Obs:		

FORMULÁRIO 19

Formulário N°		19
Escritório		INPI
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	agonista de 5-HT2c com Ki menor do que 50nM e seletividade...	mecanismo de ação e propriedades físico-químicas
Componente 2:	antagonista de 5-HT6 com Ki tal e seletividade tal	mecanismo de ação e propriedades físico-químicas
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		----
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	moduladores do sistema serotoninérgico utilizados no tratamento da obesidade, em especial moduladores de 5-HT2c e 5-HT6	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Não	
Componente 1:	--	
Componente 2:	--	
Possui atividade inventiva?		Não
Pedido concedido?		Não
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim*
Os testes confirmam o sinergismo?		Sim*
O estado da técnica sugere o sinergismo?		Não*
Outras informações:		Mostrou estudos comparativos dos componentes separados e em combinação (2 combinações diferentes)
CATEGORIA:		4A*
<p>Obs: O examinados considerou que, como já é conhecido que os componentes podem tratar obseidade, apenas as combinações com efeito sinérgico seriam inventivas. Ele considerou que uma das combinações seria sinérgica a outra não. Foi feita uma exigencia, mas a requerente não retirou a combinação que foi considerada não inventiva.</p>		

Formulário N ^o		19
Escritório		USPTO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	agonista de 5-HT _{2c} com Ki menor do que 50nM e seletividade...	mecanismo de ação e propriedades físico-químicas
Componente 2:	antagonista de 5-HT ₆ com Ki tal e seletividade tal	mecanismo de ação e propriedades físico-químicas
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mesmo quadro
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		
O estado da técnica descreve uma combinação?		
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		
CATEGORIA:		
Obs: Exame técnico não disponível		

FORMULÁRIO 20

Formulário N°		20
Escritório		INPI
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	derivado de acriloina de fórmula I	Markush
Componente 2:	inibidor de topoisomerase tipo I ou II antineoplásico	mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		----
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		derivado de acriloina de fórmula I
Componente 2:		etoposídeo, doxorubina, etc
Possui atividade inventiva?		Não
Pedido concedido?		Não
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		Não
O estado da técnica sugere o sinergismo?		--
Outras informações:		
CATEGORIA:		NA
Obs:		

Formulário N ^o		20
Escritório		EPO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	derivado de acriloina de fórmula I	Markush mais restrita
Componente 2:	inibidor de topoisomerase tipo I ou II antineoplásico	mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mais restrito
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		derivado de acriloina de fórmula I
Componente 2:		etoposídeo, doxorubina, etc
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		--
O estado da técnica sugere o sinergismo?		--
Outras informações:		Sinergismo não discutido
CATEGORIA:		3
Obs:		

FORMULÁRIO 21

Formulário N°		21
Escritório		INPI
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	derivado de distamicina de fórmula I	Markush
Componente 2:	Agente de alquilação	mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		----
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		Combinação de alquilantes da fenda de DNA (incluem compostos de fórmula I) e agentes alquilantes simples
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		Alquilantes da fenda maior do DNA
Componente 2:		Agentes alquilantes
Possui atividade inventiva?		Não
Pedido concedido?		Não
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		Sim
O estado da técnica sugere o sinergismo?		Sim
Outras informações:		
CATEGORIA:		2BI
Obs:		

Formulário N ^o		21
Escritório		EPO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	derivado de acriloina de fórmula I	Markush
Componente 2:	Agente de alquilação	mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mesmo quadro
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		Combinação de alquilantes da fenda de DNA (incluem compostos de fórmula I) e agentes alquilantes simples
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		Alquilantes da fenda maior do DNA
Componente 2:		Agentes alquilantes
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		Sim
O estado da técnica sugere o sinergismo?		Não
Outras informações:		Devido a especificidade dos compostos e fórmula 1, os resultados não seriam esperados
CATEGORIA:		2BII
Obs:		

FORMULÁRIO 22

Formulário N°		22
Escritório		INPI
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	S)-1[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2ciano-pirrolidina	Nome químico
Componente 2:	metformina	nome substância
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		----
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	Compostos dipeptídeos que podem ser combinados com biguaninas	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim	
Componente 1:	Compostos dipetideos	
Componente 2:	biguaninas	
Possui atividade inventiva?		Não
Pedido concedido?		Não
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		Não
O estado da técnica sugere o sinergismo?		---
Outras informações:	<p>Apresentou na manifestação 3 documentos demonstrando dados comparativos de vildagliptina + metformina comparado com placebo + metformina.</p> <p>O examinador considerou que não foi demonstrado efeito sinérgico, tendo em vista que os efeitos da combinação não foram comparados com os efeitos dos fármacos isoladamente.</p>	
CATEGORIA:		3A
Obs:		

Formulário N ^o		22
Escritório		EPO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	S)-1[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2ciano-pirrolidina	Nome químico
Componente 2:	metformina	nome substância
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mesmo quadro
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		Compostos dipeptídeos que podem ser combinados com biguaninas
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		Compostos dipetideos
Componente 2:		biguaninas
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		---
O estado da técnica sugere o sinergismo?		---
Outras informações:		Não há discussão do examinador a respeito dos dados sinérgicos.
CATEGORIA:		3
Obs:		

FORMULÁRIO 23

Formulário N°	23	
Escritório	INPI	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	azelastina	Nome fármaco
Componente 2:	montelucast	Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	----	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	----	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	Antagonista de leucotrieno (montelucast) + antihistaminas - loratadina (D1) ou terfenadina (D2) e fexofenadina (D3). Os 3 descrevem sinergismo da combinação	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim	
Componente 1:	loratadina, terfenadina ou fexofenadina	
Componente 2:	Montelucast	
Possui atividade inventiva?	Não	
Pedido concedido?	Não	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Sim	
Os testes confirmam o sinergismo?	Sim	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	Sim	
Outras informações:	São apresentados dados comparando a ação dos fármacos separados e em combinação. O técnico no assunto teria grande expectativa de sucesso e poderia prever os efeitos sinérgicos, já que as combinações do estado da técnica também apresentam tais efeitos	
CATEGORIA:	1BI	
Obs:		

Formulário N°	23
Escritório	EPO
Seção 1	
Categoria da reivindicação principal:	Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):	
Componente 1:	azelastina
Componente 2:	Antagonista de leucotrieno
Nome fármaco	Mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	Mais amplo
Seção 2	
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	Antagonista de leucotrieno (montelukast) + antihistaminas - loratadina (D1) ou terfenadina (D2) e fexofenadina (D3). Os 3 descrevem sinergismo da combinação
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim
Componente 1:	loratadina, terfenadina ou fexofenadina
Componente 2:	Montelukast
Possui atividade inventiva?	Sim
Pedido concedido?	Sim
Seção 3	
Apresentou teste experimentais?	Sim
Os testes confirmam o sinergismo?	Sim
O estado da técnica sugere o sinergismo?	Não
Outras informações:	
CATEGORIA:	1BII
Obs:	

Formulário N°		23
Escritório		USPTO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	azelastina	Nome fármaco
Componente 2:	Antagonista de leucotrieno	Mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mais amplo
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		
O estado da técnica descreve uma combinação?		
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		
CATEGORIA:		
Obs:	O exame técnico não estava disponível	

FORMULÁRIO 24

Formulário N°	24
Escritório	INPI
Seção 1	
Categoria da reivindicação principal:	Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):	
Componente 1:	roflumilast Nome fármaco
Componente 2:	montelukast Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	----
Seção 2	
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	Descreve composções com inibidores de PDE4 e antagonistas do receptor de leucotrieno, preferencialmente montelukast
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim
Componente 1:	inibidores de PDE 4
Componente 2:	Montelukast
Possui atividade inventiva?	Não
Pedido concedido?	Não
Seção 3	
Apresentou teste experimentais?	Sim
Os testes confirmam o sinergismo?	Não
O estado da técnica sugere o sinergismo?	---
Outras informações:	No estudo de sinergismo comparando as stividades dos componentes em separado, a conclusão da requerente é que os efeitos inibidores dos componentes na combinação são ADITIVOS
CATEGORIA:	2A
Obs:	

Formulário N ^o	24
Escritório	EPO
Seção 1	
Categoria da reivindicação principal:	Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):	
Componente 1:	roflumilast Nome fármaco
Componente 2:	montelukast Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	Mesmo quadro
Seção 2	
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	Sim
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	Descreve composções com inibidores de PDE4 e antagonistas do receptor de leucotrieno, preferencialmente montelukast
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim
Componente 1:	inibidores de PDE 4
Componente 2:	Montelukast
Possui atividade inventiva?	Sim
Pedido concedido?	Sim
Seção 3	
Apresentou teste experimentais?	Sim
Os testes confirmam o sinergismo?	--
O estado da técnica sugere o sinergismo?	---
Outras informações:	Sinergismo não discutido (o examinador considerou supreendente um outro parametro, relacionado com o inicio do efeito).
CATEGORIA:	2
Obs:	

FORMULÁRIO 25

Formulário N°	25
Escritório	INPI
Seção 1	
Categoria da reivindicação principal:	Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):	
Componente 1:	Taxotere Nome comercial
Componente 2:	flavopiridol Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	----
Seção 2	
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	Sinergismo entre paclitaxel (um taxol como o docetaxel - Taxotere) e flavopiridol. O examinador utilizou, ainda um documento que demonstra que paclitaxel e docetaxel possuem eficácia equeivalente.
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim
Componente 1:	paclitaxel
Componente 2:	flavopiridol
Possui atividade inventiva?	Não
Pedido concedido?	Não
Seção 3	
Apresentou teste experimentais?	Sim
Os testes confirmam o sinergismo?	Sim
O estado da técnica sugere o sinergismo?	Sim
Outras informações:	O examinador considera que o sinergismo do docetaxel e flavopiridol, apesar de não estar especificamente revelada em D1 e D2, fica sugerida para um técnico no assunto.
CATEGORIA:	1BI
Obs:	

Formulário N°	25
Escritório	EPO
Seção 1	
Categoria da reivindicação principal:	Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):	
Componente 1:	Taxotere Nome comercial
Componente 2:	flavopiridol Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	Mesmo quadro
Seção 2	
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	Não
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	Utilizou um odc diferente, mas com a mesma matéria
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim
Componente 1:	paclitaxel
Componente 2:	flavopiridol
Possui atividade inventiva?	Sim
Pedido concedido?	Sim
Seção 3	
Apresentou teste experimentais?	Sim
Os testes confirmam o sinergismo?	--
O estado da técnica sugere o sinergismo?	--
Outras informações:	O sinegrismo não foi discutido
CATEGORIA:	1
Obs:	

FORMULÁRIO 26

Formulário N°		26
Escritório		INPI
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	loperamida	Nome fármaco
Componente 2:	derivado de epotilona de fórmula I	Fórmula química
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		----
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		uso de antidiarreico no tratamento ou prevenção de diarreia provocada pela quimioterapia
O estado da técnica descreve uma combinação?		Não
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?		Não
Pedido concedido?		Não
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Não
Os testes confirmam o sinergismo?		--
O estado da técnica sugere o sinergismo?		--
Outras informações:		
CATEGORIA:		4A
Obs: soma de efeitos, uma combinação de um agente quimioterápico com um antidiarreico, cada um com sua função. O examinador não discutiu os efeitos em separado, apenas argumentou que é prática comum utilizar antidiarreico com quimioterapia		

Formulário N ^o		26
Escritório		EPO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	agente antidiarreico	Mecanismo de ação
Componente 2:	derivado de epotilona de fórmula I	Fórmula química
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mais amplo
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		Não
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		Foram citados apenas documentos PX e A
O estado da técnica descreve uma combinação?		Não
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Não
Os testes confirmam o sinergismo?		--
O estado da técnica sugere o sinergismo?		--
Outras informações:		
CATEGORIA:		4A
Obs:		

Formulário N ^o		26
Escritório		USPTO
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	agente antidiarreico	Mecanismo de ação
Componente 2:	derivado de epotilona de fórmula I	Fórmula química
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		Mais amplo
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		
O estado da técnica descreve uma combinação?		
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?		Sim
Pedido concedido?		Sim
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		
Os testes confirmam o sinergismo?		
O estado da técnica sugere o sinergismo?		
Outras informações:		
CATEGORIA:		
Obs:	O exame técnico não estava disponível	

FORMULÁRIO 27

Formulário N°		27
Escritório		INPI
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	40-O-(2-hidroexil)-rapamicina	nome químico e fórmula
Componente 2:	exemestano	Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		----
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	D1 e D2 revelam o composto 40-O-(2-hidroexil)-rapamicina. O documento D5 revela que o compostos inibidores da síntese de androgênios podem ser utilizados contra o cancer. O documento D6 demonstra que o exestano é um desses	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim (não foi o mais próximo)	
Componente 1:	40-O-(2-hidroexil)-rapamicina	
Componente 2:	letrozone	
Possui atividade inventiva?	Não	
Pedido concedido?	Não	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Sim	
Os testes confirmam o sinergismo?	Não	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	--	
Outras informações:	Durante a sua manifestação, a requerente apresentou um estudo de comparação entre os efeitos da combinação e de um dos componentes.	
CATEGORIA:		1A
Obs: O examinador considerou óbvio, pois as atividades anticancer dos dois compostos já eram conhecidas (em difernetes documentos)		

Formulário N°	27	
Escritório	EPO	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	40-O-(2-hidroexil)-rapamicina	nome químico e fórmula
Componente 2:	exemestano	Nome fármaco
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	Mesmo quadro	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	Não	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	Derivados de rampamicina e letrozole (por causa desse documento ele trocou para o exemestano)	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim	
Componente 1:	40-O-(2-hidroexil)-rapamicina	
Componente 2:	letrozone	
Possui atividade inventiva?	Sim	
Pedido concedido?	Sim	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Sim	
Os testes confirmam o sinergismo?	Sim	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	Não	
Outras informações:	Apesar de não apresentar o efeito isolado dos dois componentes, considerou surpeendente	
CATEGORIA:	1BII	
Obs:		

FORMULÁRIO 28

Formulário N°		28
Escritório		INPI
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:		Combinação
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	fenofibrato	Nome fármaco
Componente 2:	inibidor de absorção colesterol	Markush e mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:		----
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?		----
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:		Revela o uso de derivados azetidínicos de fórmula II com inibidores do HMG CoA redutase (estatinas) para a redução do nível plasmático de colesterol
O estado da técnica descreve uma combinação?		Sim
Componente 1:		Compostos de fórmula II (mesmos do pedido)
Componente 2:		estatinas
Possui atividade inventiva?		Não
Pedido concedido?		Não
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?		Sim
Os testes confirmam o sinergismo?		Não
O estado da técnica sugere o sinergismo?		--
Outras informações:		Apresentou um teste in vivo, no qual compara a eficácia dos componentes individualmente e em combinação - examinador considerou que os dados não demonstravam sinergismo
CATEGORIA:		1A
Obs:		

Formulário N°	28	
Escritório	EPO	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	fenofibrato	Nome fármaco
Componente 2:	inibidor de absorção colesterol	Markush e mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	Mesmo quadro	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	Sim	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	Revela o uso de derivados azetidínicos de fórmula II com inibidores do HMG CoA redutase (estatinas) para a redução do nível plasmático de colesterol	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Sim	
Componente 1:	Compostos de fórmula II (mesmos do pedido)	
Componente 2:	estatinas	
Possui atividade inventiva?	Sim	
Pedido concedido?	Sim	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Sim	
Os testes confirmam o sinergismo?	Sim	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	Não	
Outras informações:		
CATEGORIA:	1BII	
Obs:		

Formulário N°	28	
Escritório	USPTO	
Seção 1		
Categoria da reivindicação principal:	Combinação	
Descrição dos componentes da combinação (último quadro analisado):		
Componente 1:	fenofibrato	Nome fármaco
Componente 2:	inibidor de absorção colesterol	Markush e mecanismo de ação
Escopo de proteção em relação ao do Brasil:	Mesmo quadro	
Seção 2		
Mesmos documentos utilizados no Brasil?	Não	
Matéria descrita no estado da técnica mais próximo:	Uso de ezetimibe para redução de colesterol. O segundo documento ensina o uso de fenofibrato.	
O estado da técnica descreve uma combinação?	Não	
Componente 1:		
Componente 2:		
Possui atividade inventiva?	Não	
Pedido concedido?	Não	
Seção 3		
Apresentou teste experimentais?	Sim	
Os testes confirmam o sinergismo?	Não	
O estado da técnica sugere o sinergismo?	--	
Outras informações:	Assim como no Brasil, o examinador considerou que os efeitos demonstrados não podem ser considerados sinérgicos	
CATEGORIA:	A	
Obs:		