



PATENTES DE COMPOSTOS QUÍMICO-FARMACÊUTICOS

A proteção de compostos químicos-farmacêuticos com fórmulas Markush

Ilustrações cedidas pelas autoras

INTRODUÇÃO

A proteção de um composto químico farmacêutico por patentes é dada por meio de reivindicações, e pode ser caracterizada por sua estrutura química (fórmula geral); por sua nomenclatura oficial da IUPAC; por suas propriedades físicas; ou por suas propriedades físico-químicas. Quando um composto químico é caracterizado por sua fórmula estrutural, surgem as chamadas “fórmulas Markush”. As “fórmulas Markush” são estruturas químicas que apresentam diferentes radicais substituintes pertencentes a diferentes grupos químicos. Assim, o termo “fórmula Markush” tem sido empregado para designar qualquer estrutura química que contenha uma subestrutura requerida e um (ou mais) grupo(s) químicos variáveis ou opcionais (Simmons, 2003).

A Figura 1 apresenta um exemplo típico de uma estrutura “Markush” que, de acordo com Milne (1991), pode representar cerca de 1 967 324 000 estruturas distintas.

Onde: A = NH ou CH;
B = O, S, NR ou C=X;
X = O ou S;
n = 0 ou 1, onde n = 0 quando A = N;
R = selecionado de H, halo, alquil, haloalquil,, nitro, amino, alquilami-

no, OH arilalcóxi e alcóxi.

$R_1, R_2, R_3 = H$, alquil, aralquil ou fenil

(substituído por um ou mais substituintes)

R_3 e R_4 formam uma ligação dupla e $R_5 = H$ ou alquil quando A = N

R_4 e R_5 formam uma ligação dupla e R_3 forma uma dupla ligação com A quando A = C com a condição de que ao menos um dos R_1 e R_2 é H ou alquil

Este tipo de estrutura permite a eleição de um grande número de substituintes, os quais podem se ligar à molécula em posições diversas, assim como através de diferentes arranjos dos mesmos. Como consequência, uma multiplicidade de compostos pode ser protegida a partir de uma única estrutura de representação. Contudo, embora estes compostos sejam estatisticamente possíveis, nem todos poderão, necessariamente, ser concretizados. O termo “Markush” surgiu em 1923, quando o Dr. Eugene A. Markush depositou um pedido de patente nos Estados Unidos, o qual estava associado a um método de preparar corantes de pirazolina. Porém, o tipo de reivindicação, depositado por Eugene Markush, foi considerado inespecífico pelo examinador de patente norte-americano. Todavia, depois de apelar à Comissão de Patentes nos Estados Unidos, a patente foi concedida em 1924 como US 1,506,316.

Queli Cruz Bastos

Aluna de Doutorado do curso de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Pesquisadora em Propriedade Industrial do Instituto Nacional de Propriedade Industrial/INPI queli@inpi.gov.br

A matéria abordada neste artigo é parte integrante da tese de doutorado da autora. Portanto, as argumentações e questionamentos expressos não refletem, necessariamente, o entendimento institucional do INPI sobre a questão.

Adriana Campos Moreira Britto

D.Sc., Especialista em Patentes da Coordenação de Gestão Tecnológica da Fundação Oswaldo Cruz/GESTEC adriana@fiocruz.br

Adelaide Maria de Souza Antunes

D.Sc., Professora Titular do Departamento de Processos Orgânicos da Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro adelaide@eq.ufrrj.br

Markush não foi o primeiro inventor a tentar abranger mais de um composto em um único pedido de patente. Quando comparada a reivindicações anteriores, sua reivindicação foi relativamente simples, possuindo uma linguagem genérica e uma listagem curta de compostos específicos. Mas, os examinadores insistiam que uma reivindicação não poderia abranger compostos alternativos. Entretanto, após a decisão na Comissão de Patentes nos Estados Unidos, as reivindicações “Markush” foram citadas por outros pedidos de patentes, e o nome “grupo Markush” foi vinculado a reivindicações contendo fragmentos químicos “selecionados de grupos consistindo de” uma lista de alternativas. Com o passar do tempo, o formato conhecido como uma reivindicação “Markush” tornou-se padrão, significando uma estrutura química com substituintes variáveis (Simmons, 1991).

Uma das maiores preocupações não somente por parte da indústria farmacêutica, como também das universidades e Instituições de pesquisa que realizam pesquisas nessa área e investem no desenvolvimento de novos compostos farmacêuticos - é justamente a proteção por patentes em virtude dos grandes gastos em P&D, pois o processo de invenção e desenvolvimento de um novo medicamento é longo e complexo, sendo que de 5 mil a 10 mil moléculas analisadas, apenas uma se transforma em um medicamento aprovado. Um medicamento pode levar mais de 15 anos para ser produzido (Sá, 2007).

No entanto, surgem dúvidas com relação ao escopo de proteção desses pedidos de patentes com “fórmulas Markush”. E, neste sentido, é prudente lembrar que as reivindicações são as especificidades da invenção para as quais a proteção é requerida, ou melhor, os aspectos particulares que os inventores consideram como novidade em relação ao esta-

do da técnica existente até aquele momento. Desta maneira, elas delimitam e estabelecem os direitos do titular da patente sobre a maté-

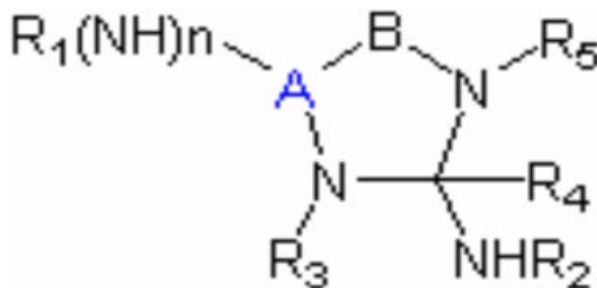


FIGURA 1. Estrutura “Markush”

ria objeto de proteção. Enfim, as reivindicações são, de fato, a invenção (Muller et al, 2001). Portanto, a preocupação em estabelecer critérios e limites de forma a satisfazer tanto o detentor da patente quanto ao usuário é objeto de grande discussão, tendo em vista o forte impacto dessas patentes de medicamentos na saúde pública. Os críticos das patentes amplas frisam que as mesmas tendem a desencorajar a inovação subsequente por outros pesquisadores na área geral da patente. Em contraste, os defensores de pedidos limitados destacam que estes incentivam outros a “contornar” a patente, proporcionando menos restrições à pesquisa afim conduzida por outrem. Estes também ressaltam que tais pedidos tendem a estabelecer direitos menos contestáveis, ou seja, menos vulneráveis a ações judiciais.

Uma vez que, o Acordo TRIPS (Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual) permite que os países membros do WTO (*World Trade Organization*) adotem suas próprias definições de padrões de patenteabilidade, ou seja, as invenções devem apresentar novidade, atividade inventiva e aplicação industrial, mas em nenhum momento determina qualquer especificação com relação ao critério utilizado para definir a patenteabilidade, esta flexibilidade permite que diferentes critérios sejam adotados

em cada país. Dessa forma, uma ampla reivindicação, como a de uma estrutura “Markush” pode ser analisada de diferentes maneiras, de acordo com os critérios adotados em cada país membro da WTO.

Portanto, dado os efeitos substanciais que uma patente pode ter na competição e, então, sobre preços de medicamentos, os critérios que são aplicados para o exame e concessão da patente farmacêutica são extremamente relevantes para a política da saúde pública. Para tal, o presente trabalho tem por objetivo

mostrar características das reivindicações de compostos químico-farmacêuticos com “fórmulas Markush”, os problemas associados a elas e as soluções propostas.

PROBLEMAS ASSOCIADOS A REIVINDICAÇÕES MARKUSH

Os problemas relacionados às reivindicações “Markush” são decorrentes do fato destas serem caracterizadas por definições genéricas, ou seja, um composto químico é definido por uma fórmula estrutural que pode dar origem a milhões de compostos.

Um dos primeiros problemas relacionados às reivindicações “Markush” amplas é a busca por anterioridades para se estabelecer o critério de novidade; pois, em virtude dos milhões de compostos que podem ser pesquisados, esta se torna desestimulante. Esse fato ocorre devido aos programas utilizados para busca de compostos “Markush” serem laboriosos e, conseqüentemente, consumirem considerável tempo para a preparação do banco de dados, o que torna a ocorrência de erros freqüente durante o processamento. Além disso, pesquisas muito abrangentes podem levar a um grande número de falsos resultados, tornando o banco de dados muito caro e ineficaz (Ustinova & Chelischeva, 1996).

Outro fator problemático é a avali-

ação da suficiência descritiva, pois em reivindicações “Markush” muito amplas, parte da reivindicação não é suportada no relatório descritivo pelo modo de executar a invenção. A insuficiência de exemplos experimentais com relação ao processo de preparação desses compostos, ou dados experimentais que comprovem suas atividades biológicas, é uma característica desse tipo de patente. Sendo assim, é um fator problemático, uma vez que é inviável fornecer esses dados experimentais para “Markushs” que originam milhões de compostos, ou seja, os exemplos não cobrem todas as classes de compostos descritas na reivindicação. O manual de procedimento de exame de patentes do escritório japonês é bem enfático com relação à falta de suficiência descritiva, e descreve que as reivindicações “Markush” violam a Lei de Patentes do Japão quando o relatório descritivo da patente não possui suficiência descritiva. Tal manual descreve o seguinte exemplo: “Exemplo1: Quando uma reivindicação descreve um processo de pre-

on Guideline for Patent and Utility Model in Japan, Part. I, Cap. 1, p. 24, 2001).

Devido à falta de suficiência descritiva, uma patente com uma “Markush” muito ampla pode dar origem a novas patentes, ou seja, patentes de seleção, as quais selecionam compostos pertencentes a uma “Markush” principal, os quais não foram exemplificados quanto ao seu processo de preparação e à demonstração da sua atividade biológica. Como exemplo, pode ser citada a patente EP 1 002 792, a qual deu origem a patente de seleção EP 0 627 406. A patente de seleção é um tipo de proteção amplamente utilizado por detentores de patentes que querem estender seu prazo de proteção além da expiração da patente original. Dessa forma, tem-se o chamado *evergreening*, através do qual as indústrias farmacêuticas tentam aumentar o prazo de proteção patentária (onde uma mesma molécula pode gerar dezenas de patentes) e construir, dessa forma, uma barreira formada com relação ao mono-

ções “Markush”. A unidade de invenção do pedido de patente de *invenção* se refere a uma única invenção, ou a um único grupo de invenções inter-relacionadas de maneira a compreenderem *um único conceito inventivo*, ou seja, a resolução de um único problema técnico. Portanto, a unidade de invenção de reivindicação “Markush” torna-se questionável, à medida que, quando se tem um número desproporcional de possíveis compostos alternativos, não se pode prever que todos estes pertencem ao mesmo grupo de invenções e possuem o mesmo objetivo proposto.

A partir dos dois problemas expostos acima se torna necessário estabelecer critérios para avaliar o escopo de proteção de uma reivindicação “Markush”.

SOLUÇÕES PROPOSTAS

Tendo em vista os manuais de exame dos escritórios de patentes dos Estados Unidos (2001), Japão (2001) e EPO (2007), e com base nos requisitos de patenteabilidade das Leis de Patente, foram traçadas algumas propostas para solução das dificuldades encontradas quanto ao escopo de proteção de uma reivindicação “Markush”. Primeiramente, deve ser estabelecido o critério da unidade de invenção que, de acordo com o presente trabalho, descreve reivindicações “Markush” de compostos químico-farmacêuticos. Esse conceito pode ser visto da seguinte forma:

a. Todos os compostos originados da fórmula principal devem possuir propriedades em comum, além de terem que ser utilizados para o mesmo fim, ou seja, conforme o exemplo de “Markush” na Figura 2, todos os compostos devem possuir o mesmo centro ativo com atividade analgésica.

b. Todos os possíveis compostos originados de uma “Markush” terão que apresentar uma estrutura principal comum a todos eles, ou seja, conforme demonstrado na

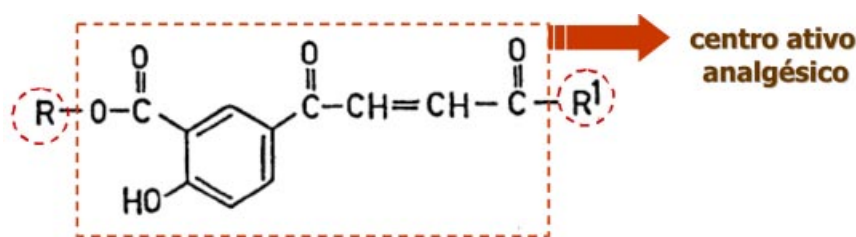


FIGURA 2: “Fórmula Markush”, onde R = H ou alquila C₁₋₄; R1 = OH ou alcóxi C₁₋₄

paração de para-nitro benzeno substituído por nitração, onde o grupo substituinte do benzeno (X) é CH₃, OH ou COOH. No relatório descritivo o material inicial usado é tolueno, onde X é CH₃. Em nenhum momento encontra-se descrito no relatório descritivo exemplos onde o material é ácido benzóico (para X=COOH). Portanto, tendo em vista a grande diferença entre CH₃ e COOH, os exemplos não cobrem todas as classes de compostos descritas na reivindicação.” (Examinati-

pólio daquele produto. Entretanto, uma patente de seleção não necessariamente é obtida pelo mesmo inventor da “Markush” principal, o que acaba dando margem a processos judiciais.

Além da suficiência descritiva, a unidade de invenção de uma patente também é um requisito de patenteabilidade adotado não só pelo escritório japonês, como também pelos escritórios *United States Patent Office* (USPTO) e *European Patent Office* (EPO), para examinar reivindica-

Figura 2, todos os compostos originados daquela "Markush" terão que possuir o centro ativo analgésico como estrutura principal.

Quando uma reivindicação "Markush" não apresenta unidade de invenção, as buscas por anterioridades se tornam muito amplas e, conseqüentemente, devem ser realizadas com base nos compostos exemplificados no relatório descritivo. Antes de dar prosseguimento ao exame, a requerente deve ser informada da falta de unidade de invenção e, dessa forma, determinar quais grupos de compostos deverão ser examinados.

Com relação à falta de suficiência descritiva, esta pode ser uma razão para negar ou invalidar uma patente, principalmente na área farmacêutica, pois tal área tem interesse particular nesse requerimento (no caso da necessidade de uma licença compulsória ou após a patente expirar para a reprodução de medicamentos genéricos).

Portanto, os exemplos experimentais são requisitos essenciais para avaliar a suficiência descritiva de uma patente com reivindicação "Markush". Os exemplos experimentais de processo de preparação ou de atividade biológica dos compostos devem se estender a todas as classes de compostos alternativos da "Markush", pois não se pode prever ou extrapolar que diferentes classes de compostos, dos possíveis substituintes, possam ser obtidas por uma mesma maneira de preparo, visto que a natureza das reações é diferente (vide exemplo 1). Seguindo a mesma linha de pensamento, não é evidente para um técnico no assunto que os compostos cujas classes de possíveis substituintes - que não foram exemplificadas segundo sua ação - tenham a mesma atividade dos compostos exemplificados. Assim, devem estar exemplificados substituintes das diferentes classes, para que eles estejam revelados de forma clara e precisa.

De forma análoga, não é evidente para um técnico no assunto que os

compostos, cujas classes de substituintes não foram exemplificadas, tenham as mesmas características físico-químicas dos compostos exemplificados (equivalentes óbvios). Isto é, não se pode afirmar que a atividade farmacológica dos compostos, com substituintes pertencentes a classes distintas daquelas exemplificadas, seja uma decorrência óbvia a partir da observação da atividade farmacológica dos compostos exemplificados.

Ustinova e Chelischeva (1996) descrevem que não é possível obter o controle total nesse tipo de reivindicação, mas os dados experimentais seriam requerimentos necessários para suportar as reivindicações e controlar a complexidade de estruturas "Markush". Correa (2006), em seu artigo, também descreve que os escritórios de patente deveriam exigir dos requerentes informações tais como testes e experimentos que tornassem possível a reprodução destes.

De acordo com os problemas apresentados com relação a uma ampla proteção tal como de uma reivindicação "Markush", e as soluções propostas, a melhor opção seria estabelecer critérios mais consistentes com relação à patenteabilidade desses compostos, exigindo que essas reivindicações sejam menos amplas e devidamente suportadas por exemplos experimentais. Um outro fator relevante, para que uma reivindicação "Markush" esteja de forma clara e precisa, seria evitar termos que acarretam indefinição, tais como: aril, alquil, alquilenos, etc, sem especificar o número de átomos de carbono.

CONCLUSÕES

Diante do exposto, vale ressaltar que, a partir de reivindicações devidamente suportadas pelo relatório descritivo, não somente o pesquisador - como também os examinadores de pedidos de patentes e programadores para busca por anterioridades - teriam melhor clareza e precisão para a avaliação dessas reivindicações. Estas características

têm que ser levadas em consideração quando do exame dos pedidos de patente de medicamentos, as quais afetam grandemente a saúde pública com relação ao acesso aos mesmos. Portanto, quando de tal exame, torna-se necessária a existência de regras baseadas, tanto nos conceitos fundamentais da química e da farmacêutica, como nas respectivas Leis de Patentes.

REFERÊNCIAS

- Correa C. M. Pharmaceutical inventions: when is the granting of a patent justified?. *Int. J. Intellectual Property Management*, v. 1, n. 1/2, p. 4-21, 2006.
- Examination Guideline for Patent and Utility Model in Japan, Part. I, Cap. 1, 2001.
- Guidelines for Examination in the European Patent Office, Part C, Cap. III, 2007.
- Manual of Patent Examining Procedure (MPEP), 8ª Edition, August 2001-Latest Revision October 2005-, 800 Restriction in Applications Filed Under 35 U.S.C. 111; Double Patenting, 803.02 Markush Claims [R-3].
- Milne G.W.A. Generic Formulation of Chemical Composition. *World Patent Information*, v. 13, n. 2, p. 76-80, 1991.
- Muller A. C. A.; Pereira Jr. N.; Antunes A. M. S. Escopo das reivindicações sua interpretação. *Revista da ABPI*, nº 53, p. 26-30, 2001.
- Sá M. A aplicação da pesquisa química para o desenvolvimento de fármacos. *Química Medicinal: Revista eletrônica do Departamento de Química da UFSC*, Ano 4. Disponível em: <http://www.qmcweb.org>. Acesso em: 22 de setembro de 2007.
- Simmons S. E. Markush structure searching over the years. *World Patent Information*, v. 25, p. 195-202, 2003.
- Simmons, S. E. *The Grammar of Markush Structure Searching: Vocabulary vs Syntax*. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* v. 31, p. 45-53, 1991.
- Ustinova E.A.; Chelischeva O.V. Are Markush Structures Matters of Chemistry and Law or just Figments of the Imagination?. *World Patent Information*, v. 18, n. 1, p. 23-31, 1996. 