



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ILUSTRÍSSIMA SENHORA DIRETORA DE PATENTES DO INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

Processo: BR122021012627-5 - Pedido dividido de BR112020010581-3
PCT/US2018/064503 (07/12/2018) - WO2019/113462 (13/06/2019)

Data de depósito: 07/12/2018

Prioridade Unionista: 06/02/2018 US 62/626,998; 07/12/2017 US 62/595,907;
13/11/2018 US 62/760,434

Título: Composição farmacêutica, recipiente pressurizado, e, métodos para tratar ou prevenir uma infecção viral e de tratamento ou prevenção de coronavírus humano, SARS, coronavírus MERS, vírus da Encefalite Equina Oriental, vírus da Encefalite Equina Ocidental, vírus da Encefalite Equina Venezuelana, vírus Chikungunya e infecção por infecção de ross river, virus *Orthomyxoviridae* ou vírus *Paramyxoviridae* ou vírus RSV, ou infecção pelo vírus Influenza A e vírus Influenza B ou vírus *Filoviridae* ou vírus Ebola.

Depositante: Emory University

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AIDS - ABIA, associação civil sem fins lucrativos, já devidamente qualificada nos autos do processo supra, vem respeitosamente à presença de Vossa Senhoria, apresentar a presente

COMPLEMENTAÇÃO DE SUBSÍDIO AO EXAME TÉCNICO

ao pedido de patente **BR122021012627-5**, dividido do pedido **BR112020010581-3**, e propugnar pelo **INDEFERIMENTO** do pedido em análise por contrariar os requisitos e condições de patenteabilidade. Em junho de 2022, a ABIA apresentou argumentos que demonstravam a falta de novidade, atividade inventiva, suficiência descritiva e não cumprimento do artigo 26 da LPI. Pela presente, vem apresentar novos argumentos que reforçam a ausência de novidade e atividade inventiva (artigos 8º, 11 e 13 da LPI), além do não cumprimento do artigo 26 da LPI.



O presente documento apresenta a seguinte estrutura:

I. HISTÓRICO DO PEDIDO DE PATENTE BR122021012627-5	2
II. OBJETO DO PEDIDO DE PATENTE BR122021012627-5	4
II.A Sobre o molnupiravir	4
II.B Conteúdo do quadro reivindicatório (QR) de BR122021012627-5	5
III. ANTERIORIDADES, ESTADO DA TÉCNICA E PROBLEMA TÉCNICO	8
III.A Lista de anterioridades	8
III.B Sobre o estado da técnica e o problema técnico a ser resolvido	9
IV. DA AUSÊNCIA DO CUMPRIMENTO DOS REQUISITOS DE PATENTEABILIDADE DO PEDIDO DE PATENTE BR122021012627-5	10
IV.A Sobre a adição de matéria: Reivindicações 5 a 8, 9 a 11 e 14 a 16 (QR2)	10
IV.B Sobre a dupla proteção e patente de seleção: Reivindicações 1 a 17 do QR2 ou Reivindicações 1 a 13 do QR3	12
IV.C Falta novidade da fórmula Markush XVIII: Reivindicações 2, 4, 5 a 8, 11, 12, 16 (QR2) e 17 (QR2 ou 13 do QR3)	16
IV.D Falta de atividade inventiva: Reivindicações 1 a 17 do QR2 ou Reivindicações 1 a 13 do QR3	19
IV.E Falta de atividade inventiva: Reivindicações 1 a 8 e 17 (QR2 ou 13 do QR3)	23
IV.F Falta de atividade inventiva: Reivindicações 9 a 12 e 14 a 16 (QR2)	26
IV.G Sobre o efeito antiviral esperado: Reivindicação 13 (QR2)	30
V. DO PEDIDO	30

I. HISTÓRICO DO PEDIDO DE PATENTE BR122021012627-5

1. O pedido de patente **BR122021012627-5** foi apresentado em 25/06/2021 (protocolo 870210057550), a solicitação de exame ocorreu em 28/06/2021 (protocolo 800210215541) e o trâmite prioritário foi concedido em 20/07/2021 (RPI nº 2637).



2. Em 28/09/2021, foi publicado o primeiro exame técnico do pedido **BR122021012627-5** pelo INPI (RPI nº 2647). Tal exame técnico considerou que o pedido dividido representava uma multiplicação de matéria, e não uma divisão, além de algumas reivindicações configurarem adição de matéria.
3. Em 27/12/2021, a depositante submeteu uma manifestação (protocolo 870210120842) alegando cumprimento do marco temporal para divisão de pedidos, segundo a Resolução 93/2013, mesmo que seja para ampliar a matéria reivindicada, desde que limitadas à matéria inicialmente revelada. Quanto à multiplicação de pedido, a depositante emendou o pedido original de forma a excluir de seu escopo de proteção as composições compreendendo compostos da reivindicação 1.
4. Em 08/03/2022, foi publicado o segundo exame técnico do INPI (RPI nº 2670). Neste exame, acatou-se o argumento da depositante quanto ao disposto na Resolução 93/2013, mas destacou-se o amplo escopo de proteção pretendido, principalmente no que diz respeito à prevenção de infecções virais mencionadas pelo pedido. Ademais, alegou-se que as reivindicações 5, 6 e 20-22 não atendiam ao disposto no artigo 25 da LPI e no artigo 4º (III) da Instrução Normativa nº 30/2013, pois a matéria reivindicada não estava definida de maneira precisa e deveriam ser eliminadas do Quadro Reivindicatório (QR).
5. Em 20/05/2022, a depositante submeteu um cumprimento de exigência (protocolo 870220044146), eliminou as reivindicações 5, 6 e 20-22, reenumerou as demais, apresentando um novo QR. Também foram apresentadas novas vias do relatório descritivo e do resumo, para conformação do título à matéria pleiteada.
6. Em 14/06/2022, a ABIA apresentou subsídio ao exame técnico (protocolo 870220052077), com um estudo detalhado das reivindicações do novo QR (protocolo 870220044146), demonstrando a dupla proteção, a falta de novidade, de atividade inventiva e de suficiência descritiva do pedido **BR122021012627-5**.
7. Em 12/07/2022, foi emitido novo parecer técnico do INPI (RPI nº 2688), apresentando nova exigência para eliminação da reivindicação 13 por carecer de atividade inventiva.
8. Em 22/09/2022, a depositante submeteu outro cumprimento de exigência (protocolo 870220086727), eliminou as reivindicações 13 a 16, reenumerou a 17, apresentando um terceiro QR. Também foram apresentadas novas vias do relatório descritivo e do resumo, para conformação do título à matéria ora pleiteada.

II. OBJETO DO PEDIDO DE PATENTE BR122021012627-5

II.A Sobre o molnupiravir

O molnupiravir (EIDD-2801/MK-4482) é um derivado éster isopropílico do análogo de ribonucleotídeo β -D-N(4)-hidroxicitidina (EIDD-1931 ou NHC, Figura 1), que exibe atividade antiviral contra diversos vírus de RNA¹.

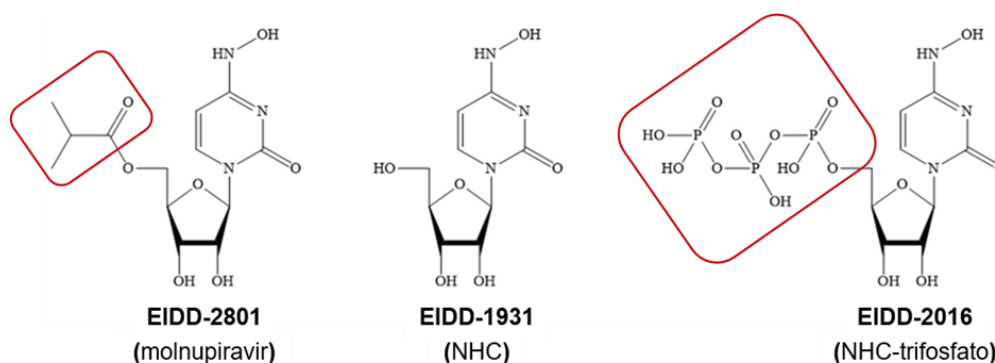


Figura 1: Estruturas químicas do EIDD-2801 (molnupiravir), EIDD-1931 (β -D-N(4)-hidroxicitidina ou NHC), e EIDD-2016 (EIDD-1931 trifosfato). O EIDD-2801 foi divulgado no pedido BR112020010581-3. Em destaque em vermelho encontram-se os grupamentos éster isopropil, incorporado em EIDD-2801, e trifosfato, incorporado em EIDD-2016.

O molnupiravir é um inibidor da enzima de RNA polimerase RNA-dependente (RdRp). Essa enzima é alvo de diversos antivirais, incluindo para o caso do SARS-CoV-2. Outros inibidores da RdRp que já foram aprovados em alguns países para tratar a Covid-19 são o remdesivir e favipiravir². Estudos farmacocinéticos demonstraram que o molnupiravir é instável no plasma e rapidamente convertido em seu metabólito ativo, o NHC, após administração oral, demonstrando amplo espectro de atividade antiviral contra SARS-Cov-2, MERS-CoV, SARS-CoV. Após distribuição tissular desse metabólito, a conversão ao metabólito ativo trifosfato acontece rapidamente (EIDD-1931-trifosfato ou EIDD-2601). O mecanismo de ação é a inibição da replicação viral através da incorporação de tal metabólito ativo trifosfato do molnupiravir no RNA viral³.

¹ Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nature microbiology*, v. 6, n. 1, p. 11-18, 2021.

² Imran M. et al. Discovery, development, and patent trends on molnupiravir: a prospective oral treatment for COVID-19. *Molecules*, v. 26, n. 19, p. 5795, 2021.

³ Amara et al. The development and validation of a novel LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of Molnupiravir and its metabolite β -d-N4-hydroxycytidine in human plasma and saliva. *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 206, 2021.



II.B Conteúdo do quadro reivindicatório (QR) de BR122021012627-5

No quadro 1 está um resumo das alterações nos quadros reivindicatórios do pedido **BR122021012627-5**.

Quadro 1: Resumo das alterações no quadro reivindicatório do pedido **BR122021012627-5**.

TIPO DE PROTEÇÃO	DETALHES	QR1 (25/06/21)	QR2 (20/05/22)	QR3 (22/09/22)
Composição farmacêutica	Composições farmacêuticas de compostos selecionados. O molnupiravir é explicitamente divulgado nas reivindicações 2 e 4.	1 - 4	1 - 4	1 - 4
Uso de composto	Caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição	5 - 6	X	X
Composto	Compostos selecionados O molnupiravir é explicitamente divulgado nessas reivindicações.	7 - 10	5 - 8	5 - 8
Composto caracterizado por processo	Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-42, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um propulsor (exemplos) ou combinações dos mesmos. Produto por processo.	11 - 13	9 - 11	9 - 11
Composição farmacêutica	Dependente da reivindicação 13 do QR1 ou da reivindicação 11 dos QR2 ou QR3.	14	12	12
Composição farmacêutica	Dependente da reivindicação 14 do QR1 ou da reivindicação 12 do QR2, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento ou prevenção de um coronavírus humano, coronavírus SARS, coronavírus MERS, vírus da encefalite equina oriental, (outros exemplos de vírus) em um paciente compreendendo a administração em quantidade eficaz de um composto a um paciente em necessidade.	15	13	X
Processo	Para preparação de um composto.	16 - 18	14 - 16	X



Composição farmacêutica	Composição farmacêutica do molnupiravir .	19	17	13
Uso de composto	Caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento O molnupiravir é explicitamente divulgado na reivindicação 21 do QR1.	20 - 21	X	X
Uso	Caracterizado pelo fato de que o paciente em necessidade é um ser humano	22	X	X

Com relação ao novo quadro reivindicatório (QR3) apresentado pela depositante em 22/09/2022 (protocolo 870220086727), as reivindicações 1 e 2 são independentes e abrangem composições farmacêuticas dos compostos representados pelas fórmulas das Figuras 2 e 3. As reivindicações 3 e 4 são dependentes das reivindicações 1 e 2, respectivamente, e reivindicam composições farmacêuticas de compostos selecionados das reivindicações 1 e 2 (destacados em azul nas Figuras 2 e 3), respectivamente. As composições referem-se aos compostos EIDD-2800 (reivindicação 3) e EIDD-2801 ou molnupiravir (reivindicação 4). A reivindicação 5 é independente e reivindica todos os compostos presentes nas reivindicações 1 e 2 (Figuras 2 e 3).

Na reivindicação 6, independente, são reivindicados três compostos (Figura 4), dois dos quais (EIDD-2800 e EIDD-2801) já constam na reivindicação 5. Nas reivindicações 7 e 8 há compostos específicos, selecionados da reivindicação 6 e referentes especificamente aos compostos EIDD-2801 e EIDD-2898, respectivamente (destacados em azul na Figura 4).

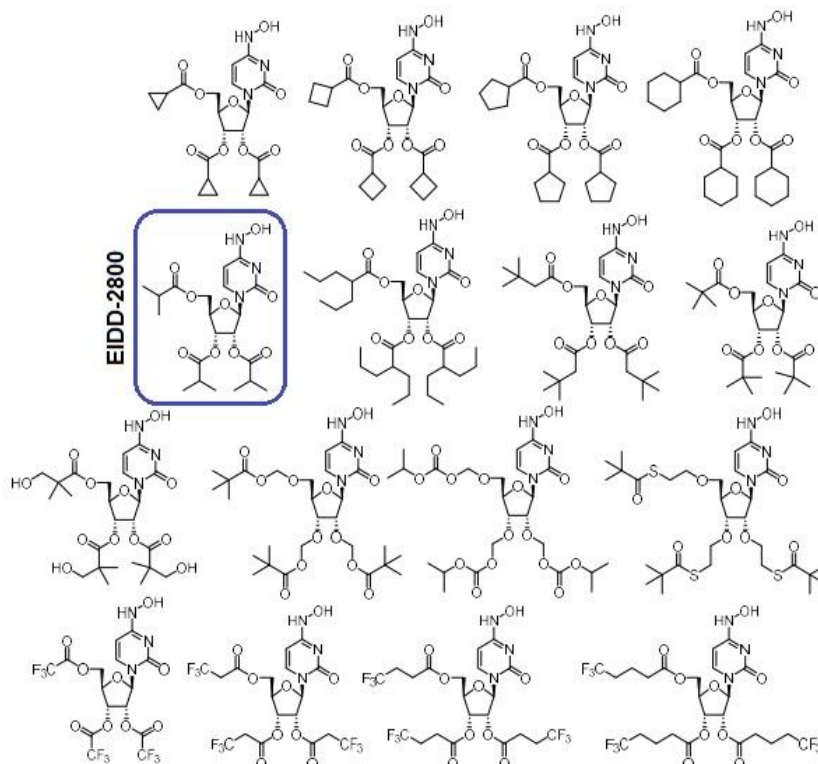


Figura 2: Fórmulas das composições farmacêuticas da reivindicação 1 do pedido **BR122021012627-5**. Em destaque azul encontra-se o composto EIDD-2800, selecionado e reivindicado na reivindicação 3.

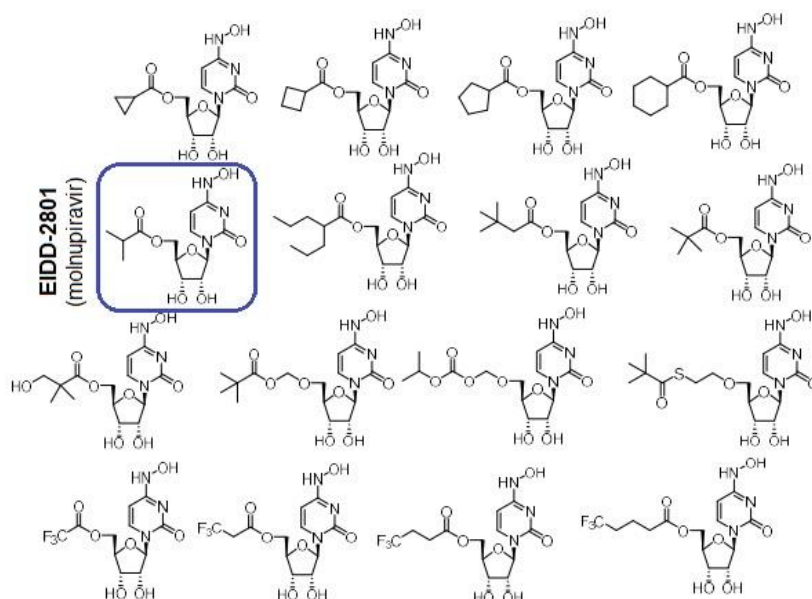


Figura 3: Fórmulas das composições farmacêuticas da reivindicação 2 do pedido **BR122021012627-5**. Em destaque azul encontra-se o composto EIDD-2801 ou molnupiravir, selecionado e reivindicado na reivindicação 4.

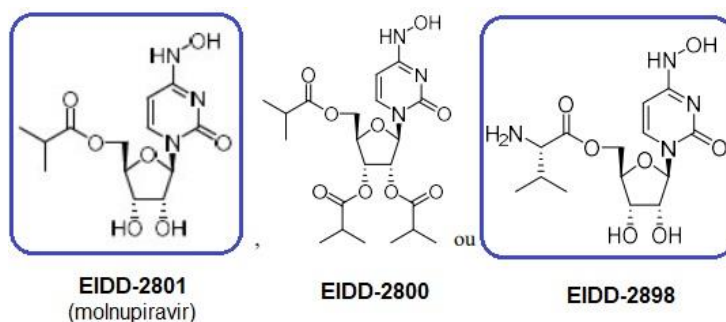


Figura 4: Compostos da reivindicação 6. Em destaque azul encontram-se os compostos que foram selecionados nas reivindicações 7 e 8.

As reivindicações 9, 10 e 11 tratam-se de reivindicações de compostos caracterizados por processo, sendo que as reivindicações 10 e 11 são dependentes da 9. A reivindicação 12 pretende proteger composições farmacêuticas de compostos preparados pelo processo descrito na reivindicação 11.

As reivindicações 13 a 16 do QR2 foram retiradas no novo quadro reivindicatório apresentado pela depositante em 22/09/2022 (protocolo 870220086727). A reivindicação 13 do QR2 era dependente da reivindicação 12 e abordava composição farmacêutica para uso no tratamento ou prevenção de diversas infecções virais. As reivindicações 14, 15 e 16 do QR2 tratavam-se de reivindicações de processo, sendo que as reivindicações 15 e 16 eram dependentes da 14.

A reivindicação 17 do QR2 foi renumerada para 13, ela é similar à reivindicação 4, sendo que esta última é dependente da reivindicação 2.

III. ANTERIORIDADES, ESTADO DA TÉCNICA E PROBLEMA TÉCNICO

III.A Lista de anterioridades

D1: WO 2016/106050 A1 - PCT/US2015/066144. Título: N4-hydroxycytidine and derivatives and anti-viral uses related thereto. Emory University (EUA). Depositante: Emory University (EUA). Data de publicação: 30/05/2016 (referente ao pedido BR112017013858-1 depositado no INPI em 16/12/2015).

D2: US 2003/0087873. Título: Modified nucleosides for the treatment of viral infections and abnormal cellular proliferation. Data de publicação: 08/05/2003.

D3: US 2014/0235566A1. Título: Pyrimidine nucleosides and their monophosphate prodrugs for treatment of viral infections and cancer. Data de publicação: 21/08/2014.



III.B Sobre o estado da técnica e o problema técnico a ser resolvido

De acordo com as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente do INPI (Resolução nº 169/2016, Bloco II), há três etapas empregadas para determinar se uma invenção reivindicada é óbvia quando em comparação com o estado da técnica:

- 1) determinar o estado da técnica mais próximo;
- 2) determinar as características distintas da invenção e/ou o problema técnico de fato solucionado pela invenção; e
- 3) determinar se a invenção é ou não óbvia para um técnico no assunto.

Em estudo de Stuyver e colaboradores (2003), o derivado ribonucleotídeo β -D-N(4)-hidroxicitidina (NHC ou EIDD-1931) foi reconhecido por apresentar atividades antivirais, mais especificamente atividades anti pestivírus e anti-hepacivírus. Os pesquisadores especularam que a incorporação de análogos de nucleosídeos pode representar uma importante classe de novos agentes antivirais para o tratamento de infecções com vírus de RNA⁴. Em trabalho posterior de Barnard e colaboradores (2004), o NHC apresentou importante atividade inibitória da síndrome respiratória aguda grave associada ao coronavírus (SARSCoV) em modelos *in vitro*⁵.

As sínteses do NHC (EIDD-1931) e de alguns seus derivados para uso em formulações farmacêuticas para tratamento e profilaxia de infecções virais foram divulgadas em **D1** (exemplos 3 a 35, páginas 55-98). Certos derivados de NHC atuam como pró-fármacos, isto é, um grupamento químico é adicionado ao NHC por uma ligação covalente, servindo apenas para o transporte da molécula principal e não interferindo no mecanismo de ação. Geralmente um grupo funcional na molécula é utilizado para anexar o transportador, como hidroxila e grupos amino, ácidos carboxílicos ou carboxilas. O transportador, por sua vez, é geralmente de natureza lipofílica, podendo ser uma molécula pequena, por exemplo, um ácido graxo, um polímero ou PEG, ou uma macromolécula, como albumina ou um anticorpo⁶.

Pró-fármacos são compostos biologicamente inativos e devem passar por um processo de biotransformação para liberar a substância ativa. A transformação metabólica necessária para converter o pró-fármaco no fármaco é catalisada por enzimas específicas, principalmente hidrolases, devendo acontecer preferencialmente no tecido alvo para evitar efeitos adversos⁶. Tal técnica é

⁴ Stuyver *et al.* Ribonucleoside analogue that blocks replication of bovine viral diarrhea and hepatitis C viruses in culture. *Antimicrob Agents Chemother.*, v. 47, n. 1, p. 244-54, 2003.

⁵ Barnard DL *et al.* Inhibition of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARSCoV) by calpain inhibitors and β -D-N4-hydroxycytidine. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, v. 15, n. 1, p. 15-22, 2004.

⁶ Abet *et al.* Prodrug approach: an overview of recent cases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 127, p. 810-827, 2016.



geralmente utilizada para melhorar a farmacocinética de compostos e para aumentar a biodisponibilidade⁷, por exemplo, ao melhorar o trânsito da molécula ativa da parede intestinal para o sangue circulante.

Métodos sobre síntese e estruturação de pró-fármacos são amplamente conhecidos na literatura, notadamente com os ensinamentos dispostos no livro intitulado "Hidrólise de fármacos e Metabolismo de pró fármacos" (Wiley, 2006)⁸, de Testa e Mayer.

O estado da técnica mais próximo é aquele em que o problema técnico a ser solucionado, os efeitos técnicos ou o uso pretendido são os mais próximos; ou que descrevem o maior número de características técnicas do objeto pleiteado. Desta forma, o **estado da técnica mais próximo** consiste em **D1**.

O **problema técnico** a ser solucionado pelo pedido de patente **BR122021012627-5** é a necessidade de novos compostos e tratamentos para infecções virais. E a **solução técnica** proposta é a síntese de novos derivados de NHC e a incorporação de tais derivados em formulações farmacêuticas de uso oral, intravenoso ou pulmonar, para tratar ou prevenir infecções virais, como vírus da Encefalite Equina Oriental, Ocidental e Venezuelana (EEE, WEE e VEE, respectivamente), Febre Chikungunya (CHIK), Ebola, Influenza, RSV, Zika.

Adiante, reforçamos nossa argumentação sobre a falta de novidade e atividade inventiva do pedido **BR122021012627-5**, mas também a falta de solução técnica para o problema inicialmente apresentado.

IV. DA AUSÊNCIA DO CUMPRIMENTO DOS REQUISITOS DE PATENTEABILIDADE DO PEDIDO DE PATENTE BR122021012627-5

IV.A Sobre a adição de matéria: Reivindicações 5 a 8, 9 a 11 e 14 a 16 (QR2)

O conteúdo desta seção já foi apresentado em subsídio anterior (protocolo 870220052077), contudo não foi sequer mencionado no parecer técnico do INPI. Como consideramos uma grave inadequação aos requisitos expressos na LPI, iremos reapresentar a argumentação de forma mais detalhada.

⁷ Walther *et al.* Prodrugs in medicinal chemistry and enzyme prodrug therapies. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 118, p. 65-77, 2017.

⁸ Testa & Mayer. Hydrolysis in drug and prodrug metabolism: chemistry, biochemistry, and enzymology. Wiley, 2006.



De acordo com o artigo 26 da LPI, a divisão do pedido de patente pode ser realizada de ofício pelo INPI, mas também uma faculdade do depositante.

Art.26. O pedido de patente poderá ser dividido em dois ou mais, de ofício ou a requerimento do depositante, até o final do exame, desde que o pedido dividido:

I - faça referência específica ao pedido original; e

II - **não exceda à matéria revelada constante do pedido original.**

Parágrafo único. O requerimento de divisão em desacordo com o disposto neste artigo será arquivado. (grifo nosso)

Com relação ao inciso II, a LPI é expressa ao indicar que o pedido dividido não pode exceder a matéria anteriormente revelada no pedido original. Em que pese o artigo 32 da LPI admitir alterações no QR - mesmo em um pedido dividido - antes da solicitação exame, a Resolução n° 93/2013 do INPI estabelece os limites nos quais tais alterações podem ser realizadas, tais como:

2.6. O **marco temporal** para a análise do disposto no artigo 32 da LPI nos Pedidos Divididos será a data da solicitação de exame do pedido de patente original

No caso da análise dos pedidos de patente resultantes da divisão de um Pedido Original (pedidos divididos), esta será feita **com base no QR válido apresentado pelo Requerente até a data de pedido do exame do pedido de Patente Original** (ou o QR apresentado junto a esta petição, se houver). Entenda-se que o Pedido Original refere-se ao pedido de patente que originou o primeiro Pedido Dividido. (...) (grifos nossos)

No presente caso, não houve alteração do QR do pedido original, **somente foram realizadas alterações no pedido dividido.** Foram adicionadas reivindicações de compostos (5 a 8), de produto por processo (9 a 11) e de processo (14 a 16 do QR2). O prazo de realização das alterações está de acordo com a exigência da legislação (antes da solicitação do exame do pedido original, em 25/06/2021 - protocolo 870210057550). Contudo, interpreta-se que só seriam admitidas alterações no QR do pedido dividido se no pedido original também tivessem sido feitas alterações do QR antes do exame. Configurando, portanto, **acréscimo de matéria no pedido dividido em relação ao original**, as alterações incorporadas no pedido dividido não poderão ser admitidas nos termos do artigo 26 da LPI e da Resolução n° 93/2013 do INPI.

As reivindicações de compostos (5-8), produto por processo (9-11) e processo (14-16 do QR2) não poderiam ser admitidas no pedido dividido a partir do entendimento de que não foram previstas no QR do pedido original antes da solicitação do exame. Essas reivindicações **infringem o artigo 26 da LPI.**



IV.B Sobre a dupla proteção e patente de seleção: Reivindicações 1 a 17 do QR2 ou Reivindicações 1 a 13 do QR3

Parte do conteúdo desta seção já foi apresentado em subsídio anterior (protocolo 870220052077), contudo não foi sequer mencionado no parecer técnico do INPI. Como consideramos uma grave inadequação aos requisitos expressos na LPI, iremos reargumentar a argumentação de forma mais detalhada.

Ainda sobre o entendimento do artigo 26 da LPI, está também insculpido no artigo 4º da Convenção da União de Paris (CUP) e no artigo 17 da Resolução nº 30/2013 do INPI, segundo o qual:

O pedido de patente poderá ser dividido em dois ou mais até o final do exame nas seguintes condições:

I. a requerimento do depositante, mesmo em caso do pedido apresentar um grupo de invenções inter-relacionadas pelo mesmo conceito inventivo;

II. em atendimento a ciência de parecer, quando o exame técnico revelar que o pedido contém um grupo de invenções que compreendem mais de um conceito inventivo, ou mais de um modelo de utilidade.

No entanto, o artigo 18 da Resolução nº 30/2013 do INPI dispõe que “não poderá ser dividido o pedido que contiver apenas uma invenção ou um único modelo de utilidade se a divisão implicar em mutilação ou **dupla proteção** da invenção ou modelo” (grifo nosso). E, neste mesmo sentido, o item 3.140 das Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente do INPI (Resolução nº 124/2013, Bloco I) assevera que:

A Instrução Normativa vigente estabelece que a divisão de pedidos **não poderá implicar em dupla proteção da invenção ou modelo de utilidade**. O artigo 6º da LPI estabelece que ao autor de invenção ou modelo de utilidade será assegurado o direito de obter a patente que lhe garanta a propriedade. Para fins do entendimento deste artigo, **para uma mesma invenção ou modelo de utilidade, não podem ser concedidas duas patentes** (Resolução nº 124/2013, grifo nosso).

Ainda conforme a mesma resolução, o item 3.141 assegura que:

A análise da existência de **dupla proteção** em um pedido dividido deve ser realizada por meio da comparação de seu quadro reivindicatório com o quadro do pedido original e com os quadros dos demais pedidos divididos, se existirem. Neste caso, o pedido dividido deve ser indeferido por não atender ao disposto no artigo 6º da LPI (Resolução nº 124/2013, grifo nosso).



Como se pode extrair dos dispositivos mencionados acima, embora seja um direito do depositante, a divisão de pedidos de patente deve preencher todos os requisitos legais e respeitar determinados parâmetros. Em especial, a divisão de pedidos de patente nunca poderá ensejar dupla proteção a uma mesma invenção.

Esse entendimento é reforçado pelos escritos de Pedro Marcos Nunes Barbosa e Denis Borges Barbosa sobre o tema. Segundo os autores:

O depositante [...] poderá requerer sempre a divisão, salvo se a divisão implicar em mutilação ou **dupla proteção** da invenção ou modelo. Ou seja, mesmo quando o pedido original tivesse unidade de invenção, mas constituído de dois ou mais inventos separáveis, é possível dividir-se o pedido, respeitada a regra de que deve haver pelo menos um invento completo na patente, **e que a divisão não pode implicar em duplicação de reivindicações** (grifos nossos).⁹

Nesse sentido, os próprios autores alertam que o direito subjetivo de pleitear a divisão de pedidos de patentes deve ser observado com cautela. Segundo eles, além de poder servir a uma tentativa de duplicar a proteção patentária sobre determinada invenção, “corriqueiramente, tal tem sido utilizado como forma de protelar a certeza do mercado com relação ao domínio público”, motivo pelo qual “deve-se analisar com severidade se factualmente há causa para divisão de pedidos, ou se cuida de mero capricho do titular”.⁹

De acordo com o item 3.146 das Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, (Bloco I), se o pedido dividido reivindica uma matéria mais específica que a do pedido original, o mesmo deve ser indeferido:

3.146 No caso de um pedido dividido reivindicar uma **matéria mais específica que a do pedido original** do qual decorre, na ocasião do exame técnico deste pedido dividido, o mesmo deve ser indeferido por não atender ao disposto no artigo 6º da LPI uma vez que implica em **dupla proteção**, tendo em vista que a matéria mais ampla reivindicada no pedido original já abrange o detalhamento reivindicado no pedido dividido. (Resolução nº 124/2013, grifos nossos)

Adiciona-se a tal entendimento o disposto no item 4.25 das Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente (Bloco II), que aborda os critérios no caso de uma **patente de seleção**:

4.25 A patente de seleção deve seguir os seguintes critérios:

⁹ Barbosa PMN, Barbosa DB. O código da propriedade industrial conforme os tribunais: comentado com precedentes judiciais. Volume 1: patentes. Rio de Janeiro: Lumen Juris, 2017. 1120 p.



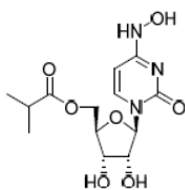
(i) O componente selecionado **não pode ter sido especificamente revelado**, para atender ao critério de novidade;

(ii) O componente selecionado deve **apresentar algum efeito técnico inesperado claramente demonstrado**, para atender ao critério de atividade inventiva (vide o tópico “Invenção por Seleção” no capítulo de Atividade Inventiva).

4.26 Entende-se por especificamente revelada aquela matéria contida no corpo do pedido, quer seja no relatório descritivo, nos desenhos, nos exemplos de preparação/utilização, ou nas reivindicações, de forma clara e concreta, sem necessidade de dedução do Examinador. (Resolução nº 169/2016, grifos nossos)

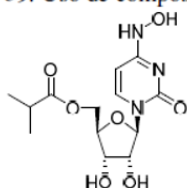
Com relação ao subitem i do item 4.25, ao tentar proteger compostos específicos (ou composições farmacêuticas que os possuem) que derivam das fórmulas Markush reivindicadas e especificamente reveladas no pedido original, sem justificar um efeito técnico inesperado claramente demonstrado, o pedido dividido incorre em dupla proteção de uma matéria mais específica que a do pedido original. No QR inicialmente apresentado do pedido original (BR112020010581-3, protocolo 870210057959) encontrava-se explicitamente revelada a estrutura química do EIDD-2801 (molnupiravir), tanto nas reivindicações 41 e 59 (Figura 5) quanto no exemplo 10 (síntese do EIDD-2801).

41. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto com a seguinte estrutura:



ou sais fisiológicos ou farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

59. Uso de composto com a estrutura:



ou sais fisiológicos ou farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de coronavírus humano, SARS, coronavírus MERS, vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus Chikungunya e infecção por infecção de Ross River, vírus orthomyxoviridae ou vírus paramyxoviridae ou vírus RSV, ou infecção pelo vírus influenza A e vírus influenza B ou vírus filoviridae ou vírus ebola em um paciente em necessidade do mesmo.

Exemplo 10: Síntese de EIDD-2801

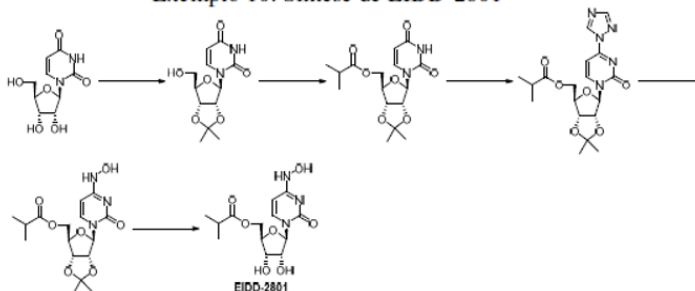


Figura 5: Composto EIDD-2801 (molnupiravir) especificamente revelado no pedido original (BR112020010581-3) nas reivindicações 41 e 59 e no exemplo 10.

Quanto ao subitem ii do item 4.25, **não há qualquer demonstração clara de um efeito técnico inesperado do composto EIDD-2801** que justifique sua proteção no pedido **BR122021012627-5**.

Ademais, conforme entendimento do próprio examinador do INPI quando do primeiro exame técnico em 28/09/2021 (RPI nº 2647):



A reivindicação independente 11 e suas dependências (12-13), que representam reivindicações de produto caracterizado pelo processo de fabricação, levam à obtenção dos mesmos compostos exemplificados no RD do presente pedido dividido que foram pleiteados no pedido original. Portanto, infere-se que os compostos pleiteados nas reivindicações 11-13 **representam meramente uma multiplicação de pedido**. (grifo nosso)

Com efeito, no caso em tela, resta evidente que todos os compostos do pedido dividido já foram pleiteados no pedido original, caracterizando uma tentativa ilegítima de garantir dupla proteção patentária e burlar o exame técnico do INPI. Configurando-se, pois, como um abuso do direito de dividir pedidos de patente.

Com fulcro no artigo 6º da LPI e no item 3.141 da Resolução nº 124/2013 do INPI, requer-se que seja reconhecida a ilegitimidade da estratégia adotada pelo depositante e que o pedido dividido seja prontamente **INDEFERIDO**.

IV.C Falta novidade da fórmula Markush XVIII: Reivindicações 2, 4, 5 a 8, 11, 12, 16 (QR2) e 17 (QR2 ou 13 do QR3)

O conteúdo desta seção não foi apresentado anteriormente, consideramos importante ser analisado pelo INPI.

De acordo com o artigo 26 da LPI,

O pedido de patente poderá ser dividido em dois ou mais, de ofício ou a requerimento do depositante, até o final do exame, desde que o pedido dividido:

I - faça **referência** específica ao **pedido original**; e

II - não exceda à matéria revelada constante do pedido original.

Parágrafo único. O requerimento de divisão em desacordo com o disposto (grifos nossos)

Quanto ao pedido original (BR112020010581-3) relacionado ao presente pedido dividido, o parecer do INPI de 27/01/2022 (RPI nº 2665) apresentou anterioridades indicando **falta de novidade e atividade inventiva** para as reivindicações 1, 15, 17-19, 21-23 e 28. Ou seja, as **Fórmulas Markush I, XIV, XVI, XVII e XVIII foram consideradas ausentes de novidade e atividade inventiva**. Especificamente sobre a Fórmula XVIII, o INPI apontou que a anterioridade D1 explicita um composto em que R1 é éster ramificado (EIDD-2108):

O documento D1 também divulga composições compreendendo excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto de **Fórmula XVIII, em que R1 é éster ramificado** (D1: página 70, linhas 10-13, Exemplo 17, EIDD-2108 - ver estrutura na página 70). (Parecer do INPI sobre BR112020010581-3, 01/02/2022 - RPI nº 2665, página 6, grifo nosso)

Em resposta às exigências apresentadas pelo INPI, apenas após um segundo exame técnico (RPI nº 2665 de 01/02/2022), a depositante protocolou (protocolo 870220037879 de 02/05/2022) o cumprimento de exigência técnica formulada pelo INPI, contemplando modificações e propondo um novo QR, no qual **as fórmulas Markush I, XIV e XVIII foram excluídas**.

Porém, o composto molnupiravir, objeto de diferentes tipos de reivindicações do presente pedido dividido, deriva especificamente da **Fórmula Markush XVIII** (no qual R1 = éster ramificado) (Figura 6) do pedido original, que **foi excluída do QR** para o cumprimento de exigência do parecer do exame **por falta de novidade**.

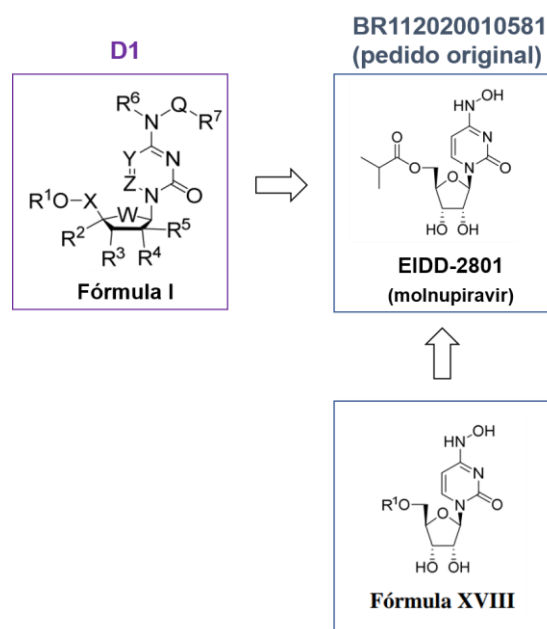


Figura 6: A escolha de substituintes da fórmula I previstos na reivindicação 1 de D1, ou do substituinte R1 previsto na fórmula Markush XVIII do presente original (BR112020010581-3), revela o composto EIDD-2801 (molnupiravir), explicitamente reivindicado em todas as reivindicações do pedido de patente dividido **BR122021012627-5**.

Segundo as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente (Bloco II):

6.02 A "fórmula Markush" é uma expressão genérica para uma classe de substâncias químicas, convencionalmente empregada nas patentes, e consiste de uma estrutura química básica que é substituída por uma ou mais subestruturas variáveis, as quais são acompanhadas de uma lista de definições dessas porções variáveis. (...)



6.04 Uma fórmula Markush 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.** (Resolução nº 169/2016, grifo nosso)

Como dito, a fórmula Markush possibilita que uma multiplicidade de compostos possa ser protegida a partir de uma única estrutura de representação. Pode-se inferir que o composto **molnupiravir**, ao ser uma **representação possível da fórmula Markush XVIII**, também carece de novidade e atividade inventiva. **A referida fórmula Markush foi considerada ausente de novidade e atividade inventiva**, dessa forma todas as substituições apresentadas – e suas derivações, que resultam no composto molnupiravir – também devem seguir o entendimento de ausência de novidade e atividade inventiva.

O parecer do INPI de 16/09/2021 (RPI nº 2647), em relação ao pedido original, estabeleceu:

No que tange às reivindicações 43-47, entende-se que elas são novas e atendem ao critério de atividade inventiva **de modo parcial, pois quando elas são dependentes das reivindicações 1, 15, 17-19, 21-23, 28, carecem de novidade e de atividade inventiva**. No entanto, quando dependentes das demais reivindicações, são novas e inventivas.

Não foram encontrados documentos considerados relevantes à novidade e atividade inventiva da matéria reivindicada nas reivindicações 2-14, 16, 20, 24-27, 29-42, 43-47 (parcialmente), 48-60. Portanto, a matéria dessas reivindicações possui novidade e atividade inventiva perante os documentos encontrados no estado da técnica para o presente pedido, cumprindo o disposto no Art. 11 e Art. 13 da LPI, respectivamente.

Sendo assim, infere-se que **a matéria das reivindicações 1, 15, 17-19, 21-23 e 28 carece da atividade inventiva** quando se combina os ensinamentos do documento D1 com os do documento D3, portanto, não cumprindo o ditame do art. 13 da LPI. (página 7, grifos nossos)

Na referida citação, o INPI deixou explícito o entendimento de que reivindicações dependentes daquelas que são desprovidas de novidade e atividade inventiva **serão igualmente consideradas como ausentes de novidade e atividade inventiva.**

Nesse sentido, considera-se que o composto molnupiravir, contemplado em diferentes reivindicações do pedido dividido **não obedece a uma das exigências do artigo 26 da LPI**, pois não se pode admitir que o mesmo “faça referência específica ao pedido original”, já que a reivindicação relacionada à Fórmula Markush da qual o



composto deriva foi excluída pela depositante em cumprimento a uma exigência do INPI.

Em suma, considerar o composto EIDD-2801 como oriundo de uma seleção de uma família de compostos apresentada no pedido original **ferre o princípio de patente de seleção**, conforme determinado nas Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente (Bloco II). Sendo sua fórmula Markush originária (Markush XVIII) reconhecidamente ausente de novidade, torna-se impreterível estender tal ausência de novidade para um de seus derivados, no caso, o EIDD-2801 (molnupiravir).

Em consequência, as reivindicações do presente pedido dividido **BR122021012627-5**: (i) do **composto molnupiravir** (reivindicações 5, 6, 7 e 8); (ii) do **composto molnupiravir** caracterizado pelo fato de ser produzido por **um processo** (reivindicação 11); (iii) de **composições farmacêuticas contendo o molnupiravir** (reivindicações 2, 4, 12 e 17-QR2); (iv) de **processo para preparação do composto molnupiravir** (reivindicação 16-QR2) devem ser **INDEFERIDAS** por **não cumprirem** o disposto nos artigos 8º, 11 e 13 da LPI no que consiste sobre a **novidade e atividade inventiva** da invenção.

IV.D Falta de atividade inventiva: Reivindicações 1 a 17 do QR2 ou Reivindicações 1 a 13 do QR3

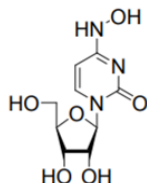
Parte do conteúdo desta seção já foi apresentado em subsídio anterior (protocolo 870220052077), contudo não foi sequer mencionado no parecer técnico do INPI. Como consideramos uma grave inadequação aos requisitos expressos na LPI, iremos reapresentar a argumentação de forma mais detalhada.

De acordo com as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patentes na Área de Química (item 2.5), para um **pró-fármaco** ser **dotado de atividade inventiva**, seu **efeito** deve decorrer de uma **forma não evidente** para um técnico no assunto.

Especialmente quanto à análise do requisito atividade inventiva, é importante notar que, em certos casos, uma estratégia conhecida para melhorar as propriedades farmacológicas ou farmacotécnicas de fármacos pode levar a um **efeito que não decorreria de forma evidente para um técnico no assunto**. (grifo nosso)

A reivindicação 18 de **D1** pleiteia o uso de um composto com a estrutura do **NHC** (EIDD-1931) (Figura 7) para tratar um paciente necessitado.

18. Uso de um composto de estrutura:



caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para tratar ou prevenir a infecção por coronavírus humano, vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus Chikungunya, vírus Ross River, vírus orthomyxoviridae, vírus da paramyxoviridae, vírus RSV, vírus da influenza, vírus da filoviridae, ou vírus ebola, em que o composto é para ser administrado aos pulmões ou pelo contato de células infectadas em um paciente.

Figura 7: Reivindicação 18 de D1

Destaca-se que **todos os compostos** do presente pedido **BR122021012627-5**, com destaque para os compostos EIDD-2800, EIDD-2801 (molnupiravir) e EIDD-2898, são **ésteres do NHC** nas posições destacadas na Figura 8. Esses compostos serão convertidos em sua forma biologicamente ativa, o EIDD-1931-trifosfato. O EIDD-1931 é um análogo do ribonucleosídeo citidina, que induz mutações no RNA viral.

De acordo com a depositante, um pró-fármaco pode incluir um carreador ligado por uma ligação covalente que libera o fármaco ativo quando administrado a um sujeito mamífero. Pró-fármacos podem ser preparados por meio da modificação de grupos funcionais presentes em compostos de forma que tais modificações, em experimentações ou *in vivo*, são clivadas e liberam o composto ativo. Pró-fármacos incluem, por exemplo, compostos nos quais um grupo hidroxil é ligado a qualquer outro grupamento e, quando administrado a um mamífero, tal grupamento é clivado e o hidroxil “livre” é formado.

A **esterificação de um composto**, como é o caso da adição do grupamento isopropil-éster ao NHC para obtenção do molnupiravir, é uma prática clássica visando otimizar condições mais apropriadas à sua aplicação industrial, como por exemplo, solubilidade, dissolução, estabilidade e propriedades organolépticas adequadas. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não se limitam, derivados acetatos, formiatos, e benzoatos a partir de grupamentos hidroxil do composto inicial. Métodos de estruturação de um composto para atuar como pró-fármaco podem ser encontrados nos ensinamentos de Testa & Mayer (2006). Pró-fármacos formam o composto ativo por meio da atividade de enzimas hidrolíticas, como através da

hidrólise de amidas, lactamas, peptídeos, ésteres de ácido carboxílico, epóxidos ou, ainda, através da clivagem de ésteres de ácidos inorgânicos.

Walther e colaboradores (2017) forneceram uma ampla revisão sobre a abordagem pró-fármacos no desenvolvimento de medicamentos, incluindo preparações simples, como a produção de ésteres e análogos para a produção de pró-drogas que conseguem prolongar o tempo de residência no organismo. Os compostos EIDD-2800, EIDD-2801 (molnupiravir) e EIDD-2898 são exemplos dessa abordagem, na qual os ésteres substituíram o hidrogênio das hidroxilas nas posições 2', 3' e/ou 5' da ribose em EIDD-1931 (Figura 8).

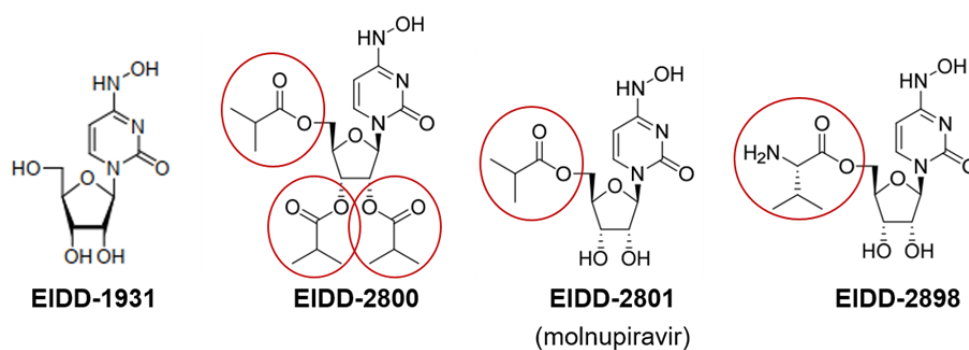


Figura 8: Composto NHC (EIDD-1931) e alguns de seu pró-fármacos (EIDD-2800, EIDD-2801 e EIDD-2898) objetos de proteção do presente pedido de patente.

Ademais, D1 alega que todos os compostos ali pleiteados podem ser administrados na forma de pró-fármacos, em seguida exemplificando os substituintes da hidroxila (parágrafo 0112 de D1, Figura 9).

[0112] Os compostos descritos no presente documento podem ser administrados na forma de pró-fármacos. Um pró-fármaco pode incluir um carreador ligado covalentemente que libera o fármaco original ativo quando administrado a um sujeito mamífero. Os pró-fármacos podem ser preparados modificando-se grupos funcionais presentes nos compostos de tal forma que as modificações sejam clivadas, em manipulação de rotina ou in vivo, aos compostos originais. Os pró-fármacos incluem, por exemplo, compostos em que um grupo hidroxila está ligado a qualquer grupo que, quando administrado a um sujeito mamífero, se cliva para formar um grupo hidroxila livre. Os exemplos de pró-fármacos incluem, porém, sem limitação, derivados de acetato, formato e benzoato de grupos funcionais álcool nos compostos. Os métodos para estruturar um composto como pró-fármacos podem ser encontrados no livro de Testa e Mayer, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley (2006). Os pró-fármacos típicos foram o metabólito ativo por transformação do pró-fármaco por enzimas hidrolíticas, a hidrólise de amida, lactamas, peptídeos, ésteres de ácido carboxílico, epóxidos ou a clivagem de ésteres de ácidos inorgânicos.

Figura 9: D1 também prevê a administração de pró-fármacos dos compostos divulgados.

Não obstante, o mecanismo de ação esperado é por meio do NHC, sendo evidente, por um técnico no assunto, o objetivo farmacocinético pretendido pelo pró-fármaco. É esperado e previsto por um técnico no assunto que, por meio da ação de esterases plasmáticas, ligações do tipo éster sejam clivadas e o composto (NHC, no caso) seja liberado para interagir com o alvo terapêutico.

Ressalta-se a importância do **desenvolvimento de pró-fármacos** para melhoria de parâmetros farmacocinéticos fundamentais para o efeito terapêutico. Porém, como é previsto na LPI e esclarecido pelas Diretrizes de Exames de Pedidos de Patente na Área de Química, **esta técnica deve ser dotada de atividade inventiva** e deve levar a um efeito que não decorra de forma evidente para um técnico no assunto.

Na tabela 1 do relatório descritivo do pedido original (BR112020010581-3) é apresentado o desenho do estudo para avaliação farmacocinética do NHC (então denominado EIDD-1931) e de 4 conjugados pró-fármacos (EIDD 2800, 2801, 2776 e 2898). As tabelas 2 e 3 apresentam os resultados das avaliações, destacando a melhora da biodisponibilidade dos pró-fármacos EIDD 2800, 2801 e 2898 de 4 a 8 vezes em macacos *Cynomolgus* machos e fêmeas, respectivamente.

Tal **melhora de biodisponibilidade** promovida pelo desenvolvimento de pró-fármacos ésteres de compostos **encontra-se dentro da faixa esperada e prevista**



para derivados ésteres de compostos, conforme já apresentado no estado da técnica¹⁰, não constituindo um efeito inesperado.

Todas as reivindicações do presente pedido de patente são óbvias para um técnico no assunto, **carecendo de atividade inventiva** e descumprindo os artigos 8 e 13 da LPI.

IV.E Falta de atividade inventiva: Reivindicações 1 a 8 e 17 (QR2 ou 13 do QR3)

Parte do conteúdo desta seção já foi apresentado em subsídio anterior (protocolo 870220052077), contudo não foi sequer mencionado no parecer técnico do INPI. Como consideramos uma grave inadequação aos requisitos expressos na LPI, iremos reapresentar a argumentação de forma mais detalhada.

O pedido de patente **BR122021012627-5** apresenta diversas semelhanças com a anterioridade **D1**. Ambos pedidos lidam com o mesmo problema técnico e com a mesma solução técnica pretendida, além de terem sido realizados pela mesma depositante e potencialmente no âmbito da mesma equipe técnica, compartilhando o mesmo raciocínio lógico e farmacêutico.

A reivindicação 1 pretende proteger a composição farmacêutica de 16 compostos ésteres do EIDD-1931 na posição 2', 3' e 5' da uridina. De forma semelhante, a reivindicação 2 pretende proteger a composição farmacêutica de 16 compostos ésteres do EIDD-1931 na posição 5' da uridina. A reivindicação 5 pretende proteger 32 compostos, ésteres do EIDD-1931 nas posições 2' e/ou 3' e/ou 5' da uridina. A reivindicação 6 pretende proteger 3 compostos, 2 já descritos na reivindicação 7 (EIDD-2801 e EIDD-2800) e um terceiro éster do EIDD-1931 na posição 5' da uridina (EIDD-2898) (Figuras 2, 3 e 4).

A reivindicação 1 de D1 apresenta a fórmula Markush I com várias opções de substituintes mais ou menos específicos, dentre os quais estão todos os substituintes usados nos 33 compostos (Figuras 2, 3 e 4) listados nas reivindicações do presente pedido de patente **BR122021012627-5**, conforme mostrado na Figura 10. Especificamente, **a substituição dos grupamentos hidroxila do EIDD-1931 por uma esterila e/ou carboxi nas posições 2', 3' e 5' já foi revelado no estado da técnica.**

¹⁰ Beaumont *et al.* Design of ester prodrugs to enhance oral absorption of poorly permeable compounds: challenges to the discovery scientist. *Current Drug Metabolism*, v. 4, p. 461-485, 2003.

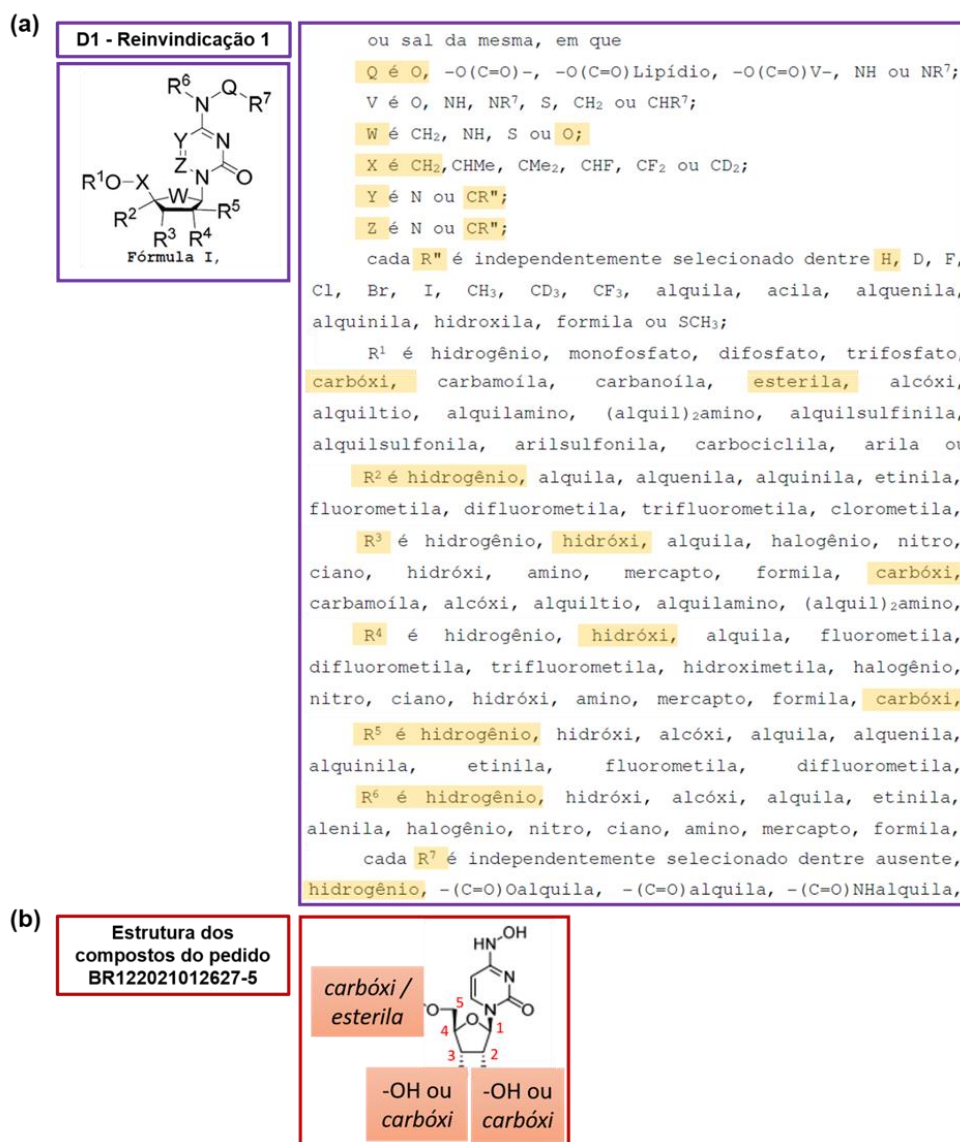


Figura 10: (a) Fórmula Markush I de D1 e a seleção de seus substituintes, de acordo com a reivindicação 1 de D1, que originam (b) os compostos descritos no pedido de patente BR122021012627-5, que apresentam substituintes nas posições 2, 3 e 5 da uridina.

D1 também divulga composições farmacêuticas envolvendo derivados da N4-hidroxicitidina de fórmula I:

Em certas modalidades, a invenção contempla **composições farmacêuticas** que compreendem um excipiente farmacêuticamente aceitável e um composto revelado no presente documento. Em certas modalidades, a composição farmacêutica está na forma de um tablete, cápsula, pílula ou tampão aquoso, tal como solução salina ou tampão de fosfato. (página 2, linhas 7-10, D1, grifo nosso)

D1 divulga como “certas modalidades de invenção” o descrito na figura 3 do mesmo pedido (página 193 de D1). A mesma figura é apresentada no pedido **BR122021012627-5**, também como figura 3. Especificamente, os compostos reivindicados na reivindicação 1, como composição farmacêutica, ou na reivindicação 5 do pedido dividido **BR122021012627-5** foram previstos e divulgados na figura 3 de D1, conforme ilustrado na Figura 11.

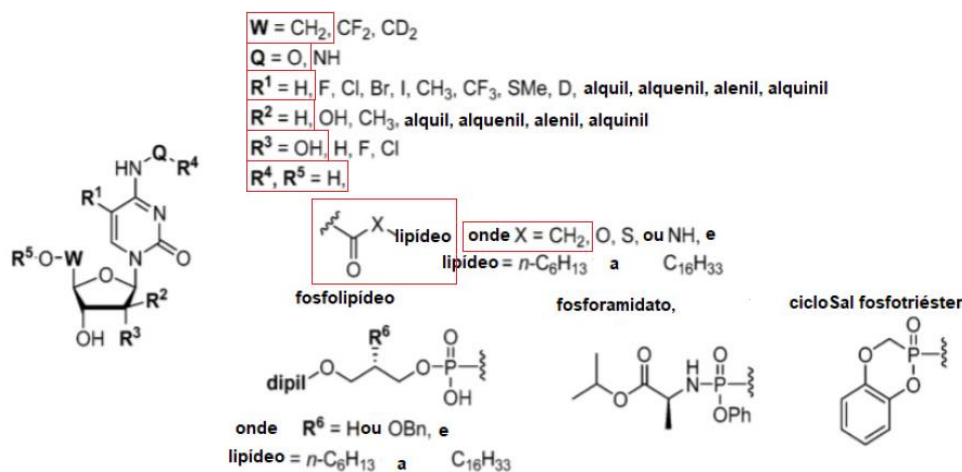


FIG. 3

Figura 11: Figura 3 de D1, que ilustra certas modalidades de invenção e também está contida no pedido **BR122021012627-5**. Em vermelho destacam-se os substituintes que constituem compostos reivindicados nas reivindicações 1 e 5.

A reivindicação 17 do QR2 ou reivindicação 13 do QR3 é **similar à reivindicação 4**, sendo que esta última é dependente da reivindicação 2, conforme demonstrado na Figura 12.

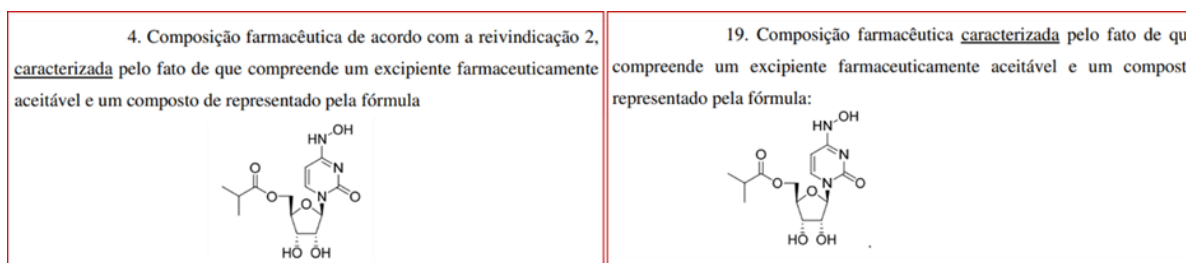


Figura 12: Reivindicações 4 e 17 (QR2 ou 13 do QR3) conforme presentes no quadro reivindicatório do pedido de patente **BR122021012627-5**.

Conforme acima exposto, todos os 33 compostos foram previstos no estado da técnica (fórmula I de D1). Um técnico no assunto, sem experimentações indevidas, seria capaz de chegar às estruturas de todos os compostos presentes nas reivindicações 1 a 8 e 17.



Todas as estruturas químicas dos compostos e composições farmacêuticas das reivindicações 1 a 8 e 17 (QR2 ou 13 do QR3) do presente pedido descumprem os artigos 8 e 13 da LPI, **carecendo de atividade inventiva** perante D1.

IV.F Falta de atividade inventiva: Reivindicações 9 a 12 e 14 a 16 (QR2)

Parte do conteúdo desta seção já foi apresentado em subsídio anterior (protocolo 870220052077), contudo não foi sequer mencionado no parecer técnico do INPI. Como consideramos uma grave inadequação aos requisitos expressos na LPI, iremos reapresentar a argumentação de forma mais detalhada.

De acordo com as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente (Bloco I) sobre reivindicações de produtos por processos, destaca-se que:

3.60 Reivindicações para produto definidas em termos de um processo de fabricação **são permitidas somente se os produtos cumprirem os requisitos para patenteabilidade**, ou seja, nomeadamente, que **eles sejam novos e inventivos**, desde que o produto não possa ser descrito de outra forma. Um produto não é considerado novo simplesmente pelo fato de que ele é produzido por meio de um novo processo. Quanto à análise de novidade, uma reivindicação de produto X obtido pelo processo Y é destituída de novidade quando encontrada uma anterioridade para o mesmo produto X, independente de seu método de obtenção.

3.61 **Uma reivindicação definindo um produto em termos de um processo** deve ser interpretada como uma reivindicação de produto como tal. A reivindicação poderá, por exemplo, assumir a forma "Produto X caracterizado por ser obtido por processo Y". Independentemente de o termo "obter", "obtido", "obtido diretamente" ou uma expressão equivalente ser utilizada na reivindicação de produto por processo, a reivindicação ainda é direcionada para o produto em si e confere proteção absoluta para o produto. Este tipo de reivindicação **só deve ser aceita quando não se consegue definir de forma adequada o produto per se, mas apenas pelo processo de fabricação**. (Resolução nº 124/2013, grifos nossos)

O item 3.61 esclarece que reivindicações de produto em termos de um processo, como é o caso das reivindicações 9 a 12, **só devem ser aceitas quando não se consegue definir o produto per se**. Notavelmente, **este não é o caso dos produtos (compostos) do presente pedido**, que possuem todas suas estruturas químicas reveladas nas reivindicações precedentes. Ademais, **tratam-se de compostos**



selecionados do pedido original (BR112020010581-3), que divulga fórmulas Markush e seus respectivos substituintes.

Além disso, conforme argumentado no item anterior, todos os compostos de fórmulas reveladas no presente pedido **carecem de atividade inventiva perante D1**. Logo, a tentativa de protegê-los por meio de seu processo de obtenção não é permitida. Conseqüentemente, as **reivindicações 9 a 12**, que pretendem proteger os compostos, ou composição farmacêutica que os contém, por meio do seu processo de obtenção, **carecem de atividade inventiva perante D1**.

Consta na reivindicação independente **9**, que pretende proteger **um composto caracterizado por um processo**, assim como na reivindicação independente **14** (QR2), que pretende proteger **um processo**, ou ainda em suas respectivas reivindicações dependentes (10 e 11, reivindicação de composto por processo, dependentes da reivindicação 9; e 15 e 16 (QR2), reivindicação de processo, dependentes da reivindicação 14 do QR2), o seguinte:

- a) reagir uridina possuindo grupos hidroxila nas posições 2', 3' e 5' com um composto para proteger ou esterificar os grupos hidroxila nas posições 2' e 3' da uridina, formando assim um primeiro intermediário;
- b) simultaneamente ou subsequente à etapa a), esterificar o grupo hidroxila na posição 5' do primeiro intermediário (usando 2-metilpropanoil 2-metilpropanoato, se reivindicação 11) para formar um éster de ácido carboxílico (ou um éster de isobutirato, se reivindicação 10) como um segundo intermediário;
- c) reagir o segundo intermediário com um composto 1,2,4- triazol seguido pela reação com uma porção hidroxilamina na posição 4 (da base, se reivindicação 3), formando assim um nucleosídeo 4-hidroxilamina 5'-éster; e
- d) opcionalmente desproteger o nucleosídeo 4-hidroxilamina 5'-éster (nas posições 2' e 3', se reivindicação 13) para formar um uridina 4-hidroxilamina 5'-éster (uridina 4-hidroxilamina 5'-(2-metilpropanoato), se reivindicações 12 e 13).

Destaca-se que a **etapa a)**, sobre a obtenção do primeiro intermediário com os grupos hidroxila da uridina protegidos nas posições 2' e 3', **foi descrita de forma muito semelhante em D1**. No exemplo 13 de D1, a primeira etapa consiste justamente na proteção das hidroxilas 2' e 3' de uma citidina (e não protege a hidroxila na posição 5'). De forma semelhante, no exemplo 23 de D1, o EIDD-1931 também é protegido apenas nas posições 2' e 3' (e não na posição 5') a partir das mesmas condições experimentais (H₂SO₄ concentrado e acetona) (Figura 13).

No processo 13 de D1, a primeira etapa inicia-se com a proteção de uma citidina; no processo 23 de D1, a primeira etapa inicia-se com a proteção de EIDD-1931 (análogo da citidina); e no presente pedido **BR122021012627-5** o processo inicia-se com a proteção de uma uridina. Uridina e citidina são dois nucleosídeos

pirimidínicos. É óbvio para um técnico no assunto fazer a substituição entre os dois nucleosídeos pirimidínicos, sem experimentações indevidas.

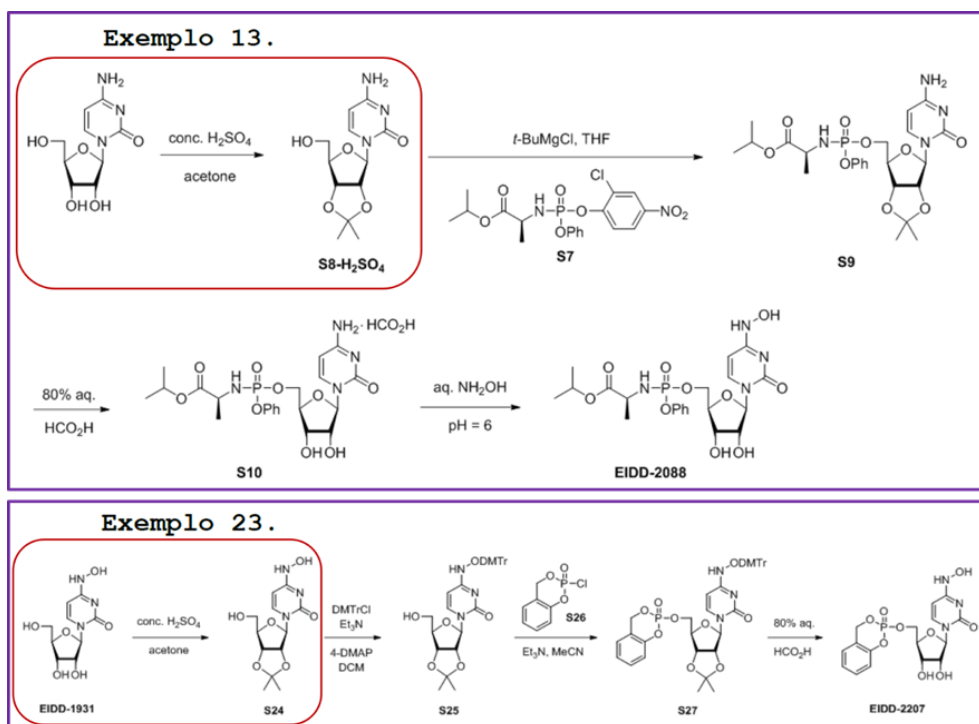


Figura 13: Exemplos 13 e 23 de D1, que revelam a proteção das hidroxilas nas posições 2' e 3'.

Em relação à **etapa b)**, em que a esterificação da hidroxila 5' desprotegida da uridina é realizada para formar um éster de ácido carboxílico como segundo intermediário, **tal procedimento encontra-se revelado de forma muito semelhante em D1** nos exemplos 31 e 33 (Figura 14). Especificamente para formar o éster de isobutirato, como explicitado na reivindicação 12, basta adaptar a cadeia carbônica do reagente cloreto de esterila para o cloreto de isobutirato. É óbvio para um técnico no assunto realizar a reação de esterificação, sem experimentações indevidas.

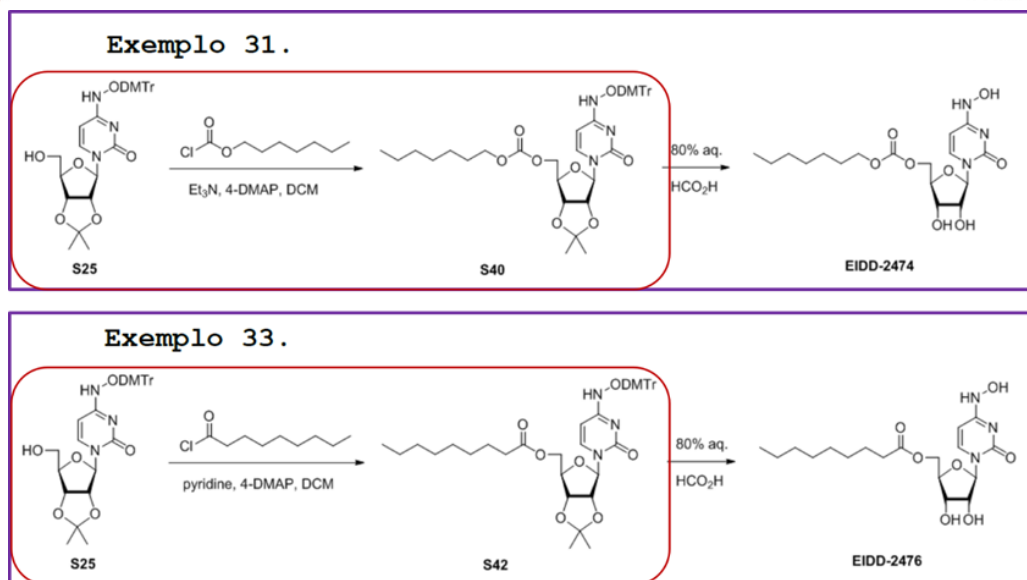


Figura 14: Exemplos 31 e 33 de D1, que revelam a esterificação da hidroxila desprotegida na posição 5'.

Sobre a **etapa c)**, no qual o intermediário 2 reage com 1,2,4-triazol e com uma porção hidroxilamina na posição 4, formando um nucleosídeo 4-hidroxilamina 5'-éster, a mesma é **revelada de forma semelhante no exemplo 25 de D1** (síntese do EIDD-2261). Especificamente, a uridina inicial reage com hidroxilamina para formar um nucleosídeo 4-hidroxilamina (S30 do exemplo 25) (Figura 15). **É óbvio para um técnico no assunto realizar a reação com a hidroxilamina, sem experimentações indevidas.**

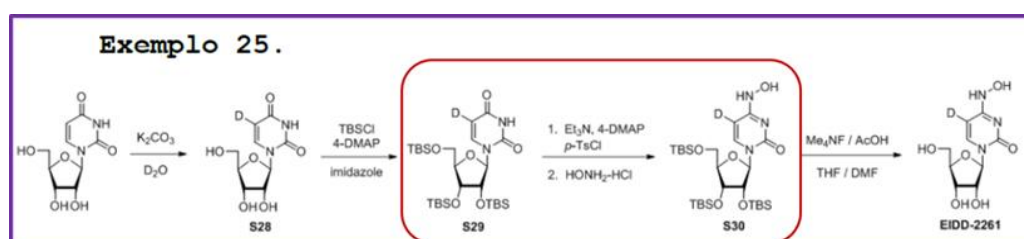


Figura 15: Exemplo 25 de D1, que revela a transformação da uridina em nucleosídeo 4-hidroxilamina.

Finalmente, a **etapa d)** de desproteção opcional para formar uma uridina 4-hidroxilamina 5'-éster (ou 5'-substituída) **é semelhantemente descrita em D1**, como etapa final nos exemplos 33 (síntese do EIDD-2476) (Figura 14) e 34 (síntese do EIDD-2503), utilizando ácido fórmico em meio aquoso (Figura 16). **É óbvio para um técnico no assunto realizar a desproteção opcional das hidroxilas 2' e 3', sem experimentações indevidas.**

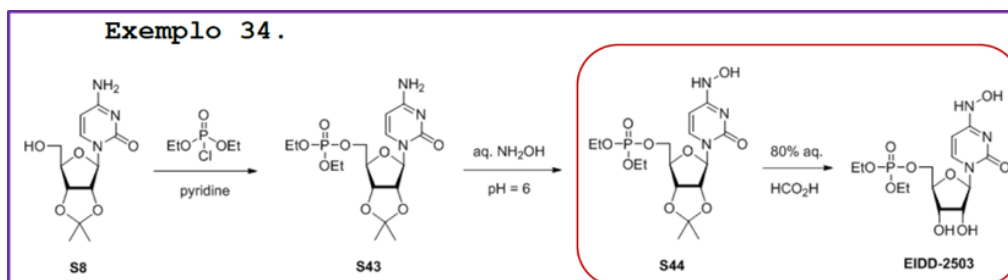


Figura 16: Exemplo 34 de D1, que revela a etapa final do processo de desproteção opcional das hidroxilas 2' e 3'.

O processo de obtenção dos compostos, descrito no presente pedido, encontra-se revelado em D1. As **reivindicações independentes 9 (e suas dependentes 10 a 12) e 14 do QR2 (e suas dependentes 15 e 16 do QR2)** descumprem os artigos 8 e 13 da LPI, **carecendo de atividade inventiva** perante D1.

IV.G Sobre o efeito antiviral esperado: Reivindicação 13 (QR2)

Já apresentamos conteúdo detalhado sobre a **ausência de atividade inventiva** da reivindicação 13 do QR2, por seu conteúdo já ter sido antecipado em D1, D2 e D3. Como esse conteúdo foi considerado pelo INPI, não iremos reargumentar a argumentação.

V. DO PEDIDO

A partir do exposto, as organizações que assinam esse subsídio requerem que o pedido de patente dividido **BR122021012627-5** seja **INDEFERIDO** em sua totalidade já que, como acima exposto, todas as reivindicações descumprem, por um motivo ou outro, os requisitos e exigências estipulados pela LPI. As reivindicações não atendem aos artigos 8, 11, 13 e 26 da LPI.

Nestes termos,
Pede Deferimento.

Rio de Janeiro, 06 de outubro de 2022.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA
INTERDISCIPLINAR DE AÍDS

Aline Reis de Carvalho

Aline Reis de Carvalho
CNPJ: 41.732.197/0001-30

Caroline Thays Scopel

Caroline Thays Scopel
CRF/RJ 20.318

Alan Rossi

Alan Rossi Silva
OAB/RJ 231.800