



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



AO ILUSTRÍSSIMO SENHOR DIRETOR DE PATENTES DO INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

Número do pedido: **BR122022008466-4**
Data de depósito: **07/12/2018**
Prioridade unionista: **US 62/595,907 07/12/2017**
US 62/626,998 06/02/2018
US 62/760,434 13/11/2018
Depositantes: **EMORY UNIVERSITY (US)**
Título: **USO DE UM COMPOSTO**

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AIDS - ABIA, associação civil sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ/MF sob nº 29.263.068/0001-45, com sede na Avenida Presidente Vargas, 446, 13º andar, Centro, Rio de Janeiro - RJ, CEP 20071-907, na pessoa de seu representante nos termos de seu Estatuto Social (anexos 3 e 4), por sua advogada (anexo 5); vem respeitosamente à presença de Vossa Senhoria, com fulcro no artigo 31 da Lei nº 9.279/1996 - Lei da Propriedade Industrial (LPI), apresentar o presente

SUBSÍDIO AO EXAME TÉCNICO

do pedido de patente **BR122022008466-4**, com base nos fatos e fundamentos a seguir.

1. DA MOTIVAÇÃO E DA TEMPESTIVIDADE

A presente petição é motivada pela apresentação da manifestação da depositante protocolada sob nº 870220093007 em 10/10/2022 frente ao parecer técnico do INPI exarado em 12/07/2022 por meio da RPI nº 2688 ao pedido **BR122022008466-4** (doravante mencionado como BR8466), assim como pela exigência exarada pelo INPI em 11/04/2023 por meio da RPI nº 2727.

A presente subsidiante, verificando que o teor da manifestação apresentada pela depositante não é capaz de superar as falhas de patenteabilidade do pedido BR8466, utiliza-se da permissão dada pelo artigo 31 da Lei de Propriedade Industrial (LPI) nº 9279/1996¹ e vem perante V. S^a. apresentar apontamentos como forma de subsidiar o exame técnico do referido pedido de patente.

Ademais, a presente petição é tempestiva nos termos do aludido artigo 31 da LPI e artigo 32 da Instrução Normativa nº 30/2013².

¹ Brasil. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Brasília, DF: Presidência da República, 15 maio 1996.

² Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI. Instrução Normativa nº 30, de 4 de dezembro de 2013. Estabelecimento de normas gerais de procedimentos para explicitar e cumprir dispositivos da Lei de Propriedade Industrial - Lei nº 9279, de 14 de maio de 1996, no que se refere às especificações dos pedidos de patente. [S. I.].



2. DO PROCESSO ADMINISTRATIVO

Os principais eventos já ocorridos no processo administrativo do pedido BR8466 estão resumidos a seguir.

Em 07/12/2018, foi depositado pela Emory University o pedido de patente BR112020010581-3, por meio da entrada em fase nacional do pedido PCT/US2018/064503, cuja data de prioridade mais antiga é 07/12/2017 referente ao pedido norte-americano US 62/595,907. O quadro reivindicatório depositado continha 60 reivindicações, sendo 36 independentes. O pedido de exame foi peticionado em 28/06/2021.

Em 02/05/2022, foi submetida a petição de um pedido dividido do BR112020010581-3, que recebeu a numeração BR122022008466-4 (doravante mencionado como BR8466). O quadro reivindicatório desta petição continha 17 reivindicações, sendo todas de uso e duas independentes.

Em 12/07/2022, por meio da RPI nº 2688, foi publicado despacho de código 7.1 referente a ciência de parecer técnico. O respeitável examinador do INPI indicou que o pedido BR8466 atendia ao disposto nos artigos 10, 18, 22 e 32 da LPI.

Em seguida, o examinador fez apontamentos em relação aos artigos 24 e 25 da LPI. Em sua análise, “o relatório descritivo do pedido BR8466 não descreve suficientemente a invenção de forma a possibilitar sua realização por um técnico no assunto, contrariando o disposto no Art. 24 da LPI”. O relatório descritivo falha em descrever como os compostos pleiteados poderiam servir à prevenção ou tratamento das infecções virais conforme reivindicado, tornando impossível ao técnico no assunto reproduzir a tecnologia conforme reivindicada. O examinador ressaltou que “nenhuma orientação é fornecida no relatório descritivo para o uso dos compostos reivindicados como para tratar ou prevenir a longo prazo as referidas infecções, portanto, um técnico no assunto que deseje praticar a invenção seria incapaz de fazê-la sem antes reunir informações quanto à eficácia a longo prazo do tratamento”.

A ausência destes importantes dados no relatório descritivo obrigaria um técnico no assunto a realizar inúmeros experimentos e ensaios clínicos que poderiam durar anos. Finalmente, o examinador trouxe uma análise detalhada dos exemplos experimentais fornecidos e indicou, corretamente, que não foram fornecidos dados clínicos suficientes em modelos *in vivo* humanos. Dessa forma, com base na matéria revelada na data do depósito, não há suficientes dados para reprodução da tecnologia reivindicada, levando a um claro descumprimento dos artigos 24 e 25 da LPI.

Na sequência, o examinador avaliou a matéria pleiteada em relação à novidade e à atividade inventiva com base nos documentos do estado da técnica D1 a D6. D1 revela um método de tratamento ou prevenção de infecções virais, incluindo coronavírus, com uma série de compostos, incluindo EIDD-2801 e EIDD-2898. D2 a D6 revelam métodos de tratamento e prevenção de infecções virais com análogos de nucleosídeos ou seus pró-fármacos.

Em relação à novidade, o examinador concluiu que a matéria pleiteada seria nova pois se refere a novos compostos incorporados em formulações farmacêuticas de uso oral, intravenoso ou pulmonar. Apesar disso, o examinador concluiu que a matéria não é dotada de atividade inventiva, pois D1 já indica métodos de tratamento



de infecções virais com os referidos compostos, enquanto D2, D4 e D5 revelam a atividade antiviral dos compostos contra vários vírus, inclusive SARS-coronavírus. Portanto, seria óbvio para o técnico no assunto combinar os ensinamentos de D1 com D4, D5 ou D6 para obter os derivados de N4-hidroxicitidina pleiteados para apresentar atividade antiviral. Dessa forma, o pedido BR8466 não pode ser concedido por não ter atividade inventiva, contrariando os artigos 8 e 13 da LPI.

Na resposta da depositante, peticionada em 10/10/2022, foi apresentado novo quadro reivindicatório de 17 reivindicações, todas de uso, sendo duas independentes. E, apesar da depositante indicar que não concordava com a avaliação do exímio examinador, foi excluída a menção à prevenção das infecções das reivindicações 1 a 16.

Adicionalmente, com a intenção de refutar a objeção à falta de suficiência descritiva, a depositante citou os dados dos exemplos 30 a 41, nos quais são fornecidos dados de atividade antiviral do composto EIDD-1931. Segundo a depositante, uma vez que a administração oral dos compostos reivindicados libera EIDD-1931 sistemicamente, via hidrólise dos grupos acil da pró-droga, tais dados seriam suficientes para que o técnico no assunto entenda e reproduza a tecnologia sem experimentação indevida.

Em relação à atividade inventiva, a depositante afirmou que o técnico no assunto não teria razões para fazer pró-fármacos de EIDD-1931. O documento D1, traria dados não apenas da atividade antiviral do referido composto, como também indicaria que o composto é biodisponível quando administrado oralmente em camundongos e ratos. No entanto, segundo a depositante, os inventores teriam descoberto que o EIDD-1931 tem baixa biodisponibilidade oral em primatas não humanos. Segundo a depositante, no momento do depósito do pedido BR8466, os inventores não conheciam um problema de biodisponibilidade de EIDD-1931 e não poderiam conhecer a solução dada pela matéria reivindicada no pedido BR8466. Frente às diferentes causas que poderiam levar a tal baixa biodisponibilidade, também havia uma infinidade de possibilidades para seu aumento. Frente à tais possibilidades, a depositante alegou que o examinador não foi capaz de evidenciar as razões que motivariam o técnico no assunto a obter os compostos reivindicados. Nesse contexto, a depositante concluiu que as reivindicações do pedido BR8466 seriam dotadas de atividade inventiva.

Na exigência exarada pelo INPI em 11/04/2023 por meio da RPI nº 2727, o examinador manteve sua posição de que o relatório descritivo do pedido BR8466 “não descreve suficientemente a invenção de forma a possibilitar sua realização por um técnico no assunto, contrariando o disposto no Art. 24 da LPI”. Já em relação à atividade inventiva, o examinador concluiu que os dados do relatório não são suficientes para demonstrar a capacidade de tratamento para todos os compostos pleiteados nas reivindicações 1 e 3. O examinador, no entanto, afirmou que para o composto EIDD-2801, para o qual foram apresentados dados de atividade antiviral, não há no estado da técnica revelação específica do composto. Finalmente, para dar seguimento ao exame, o examinador solicitou que o quadro reivindicatório do pedido BR8466 seja restrito unicamente ao composto EIDD-2801.

Em 29/06/2023, a depositante, por meio da petição 870230056345, enviou o cumprimento de exigência e fez as seguintes modificações no quadro reivindicatório: a reivindicação 1 foi excluída, a reivindicação 2 foi restringida para o composto

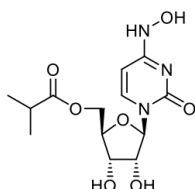
molnupiravir, a reivindicação 3 foi excluída e as reivindicações restantes foram reenumeradas de acordo.

3. DA MATÉRIA REIVINDICADA NO PEDIDO BR122022008466-4

O pedido BR8466 é originário da entrada na fase nacional, via PCT, em 02/05/2022 apresentando um quadro reivindicatório contendo 60 reivindicações. Em 13/05/2022, a depositante requereu o exame sem realizar qualquer modificação em seu quadro reivindicatório.

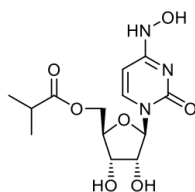
Em 02/05/2022, a depositante dividiu o pedido original, passando a seguir novo exame técnico e, em 29/06/2023, a depositante peticionou cumprimento de exigência, realizando emendas ao quadro reivindicatório, que passou a ter as 15 reivindicações indicadas a seguir:

1. Uso de um composto representado pela fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de uma composição para tratar um coronavírus, vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus Chikungunya, vírus Ross River, vírus ortomixoviridae, vírus paramyxoviridae, vírus RSV, vírus influenza A, vírus influenza B, vírus filoviridae ou infecção pelo vírus Ebola em um paciente em necessidade do mesmo.

2. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tem a fórmula:



3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção por coronavírus.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção por coronavírus humano, coronavírus SARS ou coronavírus MERS.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da a composição ser para tratamento de uma infecção por coronavírus humano.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção por coronavírus SARS.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato da composição ser para o tratamento de um vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus Chikungunya, vírus Ross River, vírus ortomixoviridae, vírus paramyxoviridae, vírus RSV, vírus influenza A, vírus influenza B, vírus filoviridae ou infecção pelo vírus Ebola.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para

tratamento de uma infecção por vírus RSV.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção por vírus influenza A ou vírus influenza B.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato da composição ser para tratamento de um vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus Chikungunya ou infecção pelo vírus Ross River.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção pelo vírus Ebola.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção por vírus ortomixoviridae.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção por vírus filoviridae.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da composição ser para tratamento de uma infecção por vírus paramyxoviridae.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o paciente em necessidade é humano.

4. DO ESTADO DA TÉCNICA DO PEDIDO BR122022008466-4

São citados no presente subsídio ao exame técnico os documentos do estado da técnica descritos abaixo, todos publicados antes da data de prioridade mais antiga do pedido BR122022008466-4.

DENOMINAÇÃO	REFERÊNCIA	DATA DE PUBLICAÇÃO
D1	WO2016106050. N4-hydroxycytidine and derivatives and anti-viral uses related thereto. Emory University (EUA). Data de publicação: 30/05/2016.	30/06/2016
D7	Sinokrot, H.; Smerat, T.; Najjar, A.; Karaman, R. Advanced prodrug strategies in nucleoside and non-nucleoside antiviral agents: a review of the recent five years. <i>Molecules</i> 2017 , <i>22</i> , 1736. https://doi.org/10.3390/molecules22101736	16/10/2017

D1 é um pedido de patente PCT publicado em 30/06/2016 sob o número WO2016060050. O documento descreve derivados de N4-hidroxicitidina úteis para prevenção e tratamento de doenças infecciosas virais. Dentre as infecções estão aquelas causadas por alfavírus, flavivírus, coronavírus, ortomixovírus, paramixovírus e filovírus, sendo mencionadas infecções por vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus Chikungunya, vírus Ross River, coronavírus humano, MERS e SARS, vírus influenza A e B, vírus RSV e vírus Ebola. D1 também descreve composições contendo os derivados de N4-hidroxicitidina para administração oral, intravenosa ou pulmonar. Adicionalmente, D1 ensina que os referidos compostos podem ser usados para a fabricação de medicamentos para o tratamento ou a prevenção das infecções virais supracitadas.

Nos exemplos 1 a 3 de D1, é demonstrada a síntese do composto EIDD-1931. Nos exemplos 31 a 33 é demonstrada a obtenção de pró-fármacos do EIDD-1931 por meio da esterificação da hidroxila. Os compostos foram testados em diversos modelos *in vitro* e em camundongos.

D7 é um artigo científico de revisão, publicado em 16/10/2017 que ensina estratégias avançadas para a obtenção de pro-fármacos de medicamentos antivirais nucleosídicos. Conforme os ensinamentos de D7, uma estratégia de simples execução química e comumente usada é a esterificação de hidroxilas, podendo ser adicionado um grupo lipofílico, como uma cadeia carbônica, quando a intenção é aumentar a permeabilidade e conseqüentemente a biodisponibilidade. Tal estratégia apresenta alta expectativa de sucesso por ocorrer clivagem enzimática rapidamente após a absorção, liberando alta quantidade do composto ativo *in vivo*. Conforme os ensinamentos de D7, o estado da técnica relata que a síntese de novos ésteres isopropílicos de compostos antivirais leva ao aumento da permeabilidade e conseqüentemente da biodisponibilidade. Esta é, portanto, uma excelente estratégia para compostos antivirais nucleosídicos com demonstrada atividade antiviral *in vitro*, mas fracos resultados em testes farmacocinéticos.

5. DA FALTA DE NOVIDADE

Em relação às discussões já elaboradas no exame do pedido BR8466, esta subsidiante respeitosamente discorda da opinião do senhor examinador colocada nos primeiro e segundo pareceres de exame técnico publicado nas RPIs nº 2688 em 12/07/2022 e nº 2727 de 11/04/2023, respectivamente. Este nobre examinador faz a seguinte avaliação:

O problema técnico a ser solucionado pelo presente pedido de patente de invenção (BR112020010581-3) é a necessidade de novos compostos e tratamentos para infecções virais. **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), vírus paramyxoviridae, filoviridae, Chikungunya (CHIK), Ebola, Influenza, RSV, Zika, coronavírus. (grifo nosso)

Esta subsidiante não poderia concordar com tal afirmativa e entende que as reivindicações do pedido BR8466 não poderiam ser consideradas novas perante o estado da técnica pois nem os compostos e nem as doenças a serem tratadas são novas frente a D1.

Com base na Resolução nº 169, de 15 de julho de 2016, que institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente – Bloco II – Patenteabilidade:

4.18 Em reivindicações do tipo “fórmula suíça” (“Uso de um composto de fórmula X, caracterizado por ser para preparar um medicamento para tratar a doença Y”), **a novidade é avaliada em função da doença a ser tratada.** (grifo nosso)

Esta diretriz é aprofundada na Resolução nº 208, de 27 de dezembro de 2017, que institui as diretrizes de exame de pedidos de patentes na área de química. Como pode ser observado no item 9.1.1:



Para ser considerada nova, a invenção de novo uso médico deve revelar a aplicação de um produto farmacêutico já conhecido para produzir um medicamento para tratar ou prevenir **uma doença diferente daquela para a qual este produto já era empregado no estado da técnica**. (grifo nosso)

Conforme a avaliação do próprio examinador, o documento D1 divulga que a administração de determinados compostos, incluindo EIDD-2801, pode ser eficaz para tratamento ou prevenção de uma infecção viral, incluindo alfavírus (vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus Chikungunya e vírus Ross River) ou coronavírus MERS.

Portanto, uma vez que D1 já descrevia o uso do composto EIDD-2801 para o tratamento de infecções virais, inclusive aquelas pleiteadas no pedido BR8466, e a novidade de reivindicações do tipo fórmula suíça deve ser avaliada com base na doença a ser tratada, esta subsidiante entende que não é possível inferir novidade à matéria reivindicada.

Estes fatos evidenciam a **falta de novidade do pedido BR1220220008466-4, estando em desacordo com os artigos 8 e 11 da LPI**.

6. DA FALTA DE ATIVIDADE INVENTIVA

Ainda que se fosse comprovada inequivocamente que a invenção pleiteada no pedido BR8466 é nova, a suposta invenção não poderia ser considerada inventiva frente ao estado da técnica.

Com base na Resolução nº 169, de 15 de julho de 2016, que institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente – Bloco II – Patenteabilidade:

5.44 Em reivindicações do tipo “fórmula suíça” (“Uso de um composto de fórmula X, caracterizado por ser para preparar um medicamento para tratar a doença Y”), a atividade inventiva é avaliada em função da doença a ser tratada.

Este conceito, assim como o de novidade, é aprofundado na Resolução nº 208, de 27 de dezembro de 2017, que institui as diretrizes de exame de pedidos de patentes na área de química. Como pode ser observado no item 9.1.2:

No caso das invenções de novo uso médico, alguns aspectos devem ser observados para a aferição do requisito de atividade inventiva:

2. O novo uso deve se referir ao **tratamento de uma doença cuja etiologia seja diferente da etiologia da doença relacionada ao uso revelado no estado da técnica**. (grifo nosso)

O documento D1 traz ensinamentos em relação às propriedades dos compostos EIDD-1931 e EIDD-2801 para o tratamento de diversas infecções virais, as quais não poderiam ser diferenciadas etiológicamente das doenças indicadas nas reivindicações do pedido BR8466, por exemplo, alfavírus, coronavírus, vírus da encefalite equina oriental, vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus Chikungunya ou infecção pelo vírus Ross River, vírus ortomixoviridae, vírus paramyxoviridae, vírus RSV, vírus influenza A, vírus influenza

B, vírus filoviridae ou infecção pelo vírus Ebola.

Mesmo que o documento D1 não indique explicitamente a atividade antiviral do composto EIDD-2801, é demonstrada a exaustão a atividade antiviral do composto EIDD-1931, a qual é a única atividade antiviral demonstrada no pedido BR8466. Como já bem demonstrado ao longo do exame do presente pedido, inclusive indicado pela titular ao longo de suas manifestações, os dados de atividade antiviral indicados no relatório descritivo são demonstrados apenas para o composto EIDD-1931. Para pronta referência, indicamos abaixo o trecho da argumentação mencionada:

O examinador também afirmou que o pedido não fornece evidências para o tratamento dos diferentes vírus citados na reivindicação. O Examinador cita os Exemplos 30-41, que fornecem atividade antiviral para o composto EIDD-1931. A Requerente entende que o Examinador não considera os dados biológicos relatados para este composto para apoiar o uso dos ésteres citados nas reivindicações pendentes. No entanto, **o pedido demonstra que a administração oral dos compostos reivindicados resulta em níveis sistêmicos de EIDD-1931** (da hidrólise dos grupos acil pró-droga). Ver, por exemplo, os Exemplos 42-57 do relatório descritivo. **O técnico no assunto entenderia que, uma vez que os compostos reivindicados são convertidos em EIDD-1931 *in vivo*, a atividade antiviral demonstrada para EIDD-1931 confirma que as pró-drogas também teriam atividade antiviral.** (Petição 870220093007, de 10/10/2022, páginas 5 e 6)

Mesmo que se movesse a discussão para as características farmacocinéticas do composto EIDD-2801, ainda assim não poderia ser atribuída atividade inventiva ao pedido BR8466.

Para esta avaliação emprega-se as etapas de avaliação de atividade inventiva da Resolução nº 169, de 15 de julho de 2016, que institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente – Bloco II – Patenteabilidade:

5.9 Três etapas são empregadas para determinar se uma invenção reivindicada é óbvia quando em comparação com o estado da técnica:

- (i) determinar o estado da técnica mais próximo;
- (ii) determinar as características distintivas da invenção e/ou o problema técnico de fato solucionado pela invenção; e
- (iii) determinar se, diante do problema técnico considerado, e partindo-se do estado da técnica mais próximo, a invenção é ou não óbvia para um técnico no assunto.

Para a etapa (i), considera-se D1 como estado da técnica mais próximo, assim como já bem demonstrado ao longo do exame. Para a etapa (ii), levando em conta as argumentações da própria depositante, considera-se que o problema técnico identificado pelos inventores seria a baixa biodisponibilidade oral de EIDD-1931, que os levou a buscar como solução um novo pró-fármaco do composto pleiteado. Finalmente, para se aprofundar na avaliação da etapa (iii), a subsidiante traz alguns conhecimentos de D1 e D7.

O exemplo 60 de D1, mostrado na página 122, traz ensinamentos a respeito dos compostos efetivamente avaliados quanto à atividade antiviral em experimentos *in vivo*. Dentre os compostos, estão presentes diversos pró-fármacos de N4-

hidroxicitidina, dentre os quais dois se destacam pelos promissores resultados, sendo estes o EIDD-2474 e o EIDD-2476. Estes dois compostos apresentam alta atividade contra infecções virais, em que, além de baixos valores de EC₅₀ (indicativo de alta potência), apresentam alto valor de índice de seletividade (SI, indicador de baixa toxicidade), sendo que o composto EIDD-2474 apresenta resultados ainda melhores que o EIDD-1931. Vide abaixo a tabela (Figura 1) com os resultados:

Exemplo 60:

EIDD-	EC ₅₀	CC ₅₀	SI
01931-04	0.7	>500	>714
01910-01	>78	>500	N/D
02339-01	>78	>500	N/D
02340-01	>78	>500	N/D
02356-01	>78	211	<2.7
02357-01	>78	90	<1.2
02422-01	32	>500	>15.6
02423-01	25	>500	>20
02474-01	0.07	184	2628.6
02475-01	>78	>500	N/D
02476-01	0.3	154	513.3

Figura 1: Parâmetros de eficácia e segurança dos compostos testados em D1

Pela avaliação da estrutura dos compostos testados, nota-se um padrão químico nos compostos EIDD-2474 e EIDD-2476, que é a esterificação da mesma hidroxila, conforme indicado na Figura 2. Em avaliação das estruturas dos demais compostos testados no exemplo 60, nota-se que apenas estes dois contendo ésteres de EIDD-1931 apresentaram bons resultados.

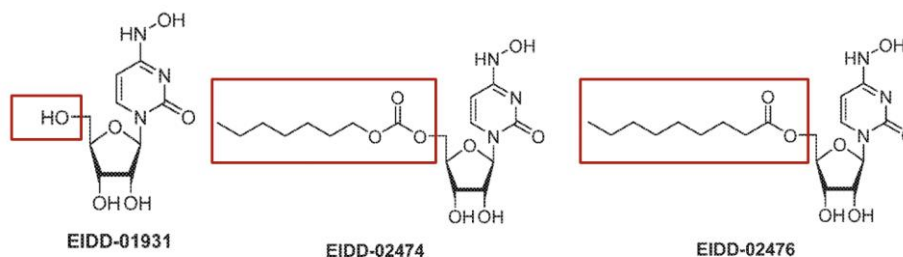


Figura 2: Comparação entre a estrutura do composto EIDD-1931 e dos compostos EIDD-2474 e EIDD-2476, com destaque para a porção esterificada

Em sua manifestação, a depositante afirmou que nenhuma das anterioridades citadas no parecer técnico do INPI fornece motivação para modificar o EIDD-1931 e nem sugere os problemas de biodisponibilidade. Nesse sentido, esta subsidiante gostaria de trazer um importante documento do estado da técnica: o documento D7, intitulado “*Advanced prodrug strategies in nucleoside and non-nucleoside antiviral agents: a review of the recent five years*”, que ensina ao técnico no assunto as melhores estratégias químicas para melhorar o desempenho farmacocinético de antivirais nucleosídicos, como os compostos de D1 e do pedido BR8466.

É importante retomar o conceito trazido pela Resolução nº 169/2016, item 5.9., quando se avalia a atividade inventiva de uma determinada matéria, a pergunta que se faz é se a solução proposta seria óbvia para um técnico no assunto frente aos ensinamentos disponíveis, e não se o problema estava indicado ou sugerido no estado da técnica. Portanto, não basta a afirmação da depositante de que nenhuma das anterioridades fornece motivação para modificar o EIDD-1931 e nem sugere os problemas de biodisponibilidade. O que se busca determinar para avaliação da atividade inventiva é se, diante do problema técnico (que pode estar indicado explicitamente no estado da técnica ou não), e partindo-se do estado da técnica, a solução é ou não óbvia para um técnico no assunto.

Ao contrário do que a depositante do pedido BR8466 afirmou, na seção 2 de D7, são indicadas estratégias de esterificação de antivirais nucleosídicos, sendo esta a estratégia mais comum e amplamente usada. Um dos compostos desenvolvidos anteriormente e que apresentou excelentes resultados farmacocinéticos e farmacodinâmicos foi obtido a partir de um composto que, apesar de boa atividade antiviral nos testes em células, apresentou baixa permeabilidade. Este problema farmacocinético foi **solucionado pela obtenção de um éster isopropílico do composto original**.

À luz deste raciocínio, um técnico no assunto que estivesse frente à biodisponibilidade insuficiente do EIDD-1931, saberia tanto que a esterificação da molécula em uma posição específica quanto que a obtenção de ésteres isopropílicos são capazes de aumentar a biodisponibilidade e melhorar o perfil farmacocinético da molécula. Além disso, o documento D7 ensina que a obtenção de ésteres isopropílicos resulta em resultados favoráveis quando é necessário aumento da permeabilidade celular e biodisponibilidade de compostos antivirais nucleosídicos. Nesse contexto, um técnico no assunto estaria motivado a modificar o composto EIDD-1931 e obter o composto EIDD-2801 com elevada expectativa de sucesso, conforme apresentado na Figura 3.

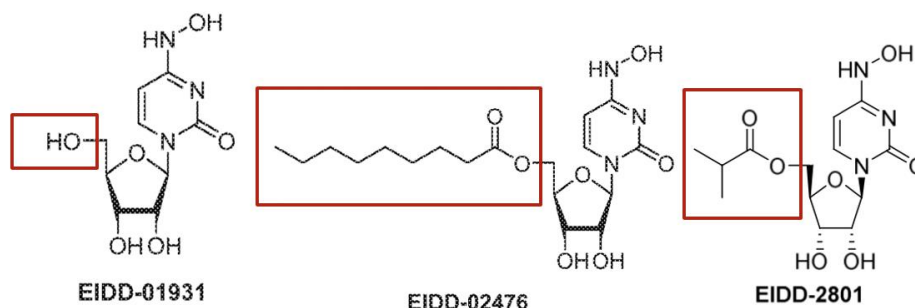


Figura 3: Comparação entre a estrutura do composto EIDD-1931 e dos compostos EIDD-2476 e EIDD-2801, com destaque para a porção esterificada

Portanto, retomando as etapas de avaliação da atividade inventiva da Resolução nº 169 de 2016, item 5.9, conclui-se que diante do problema técnico

considerado, e partindo-se dos ensinamentos de D1 e D7, **a invenção é óbvia para um técnico no assunto.**

Outro ponto que merece discussão é a manifestação da depositante solicitando que fossem consultados os exemplos 42 a 57 do relatório descritivo do pedido BR8466 sobre a atividade biológica, buscando induzir o respeitável examinador ao erro. Na sequência, o parecer técnico do INPI considerou que o pedido BR8466 fornece dados experimentais mostrando efeitos antivirais do composto EIDD-2801, cumprindo com o requisito de atividade inventiva. Contudo, esta subsidiante respeitosamente discorda da opinião do senhor examinador colocada no segundo parecer de exame técnico (RPI nº 2727 de 11/04/2023).

No parecer técnico do INPI, foi considerado o exemplo 47, que trata sobre a atividade biológica do composto EIDD-2801 em um modelo de furão de infecção por influenza A H3N2. O resultado apresentado na Figura 16, mencionado pelo parecer técnico do INPI, refere-se a dados de profilaxia, que não cabem mais no presente quadro reivindicatório que apresenta apenas reivindicações de uso para obter medicamento para tratamento. Importante ressaltar que uma vez retirada a matéria do quadro reivindicatório, não é permitida a reinclusão. Além disso, o resultado apresentado na Figura 17, também vinculado ao exemplo 47, mostra a titulação somente e apenas para o vírus influenza A H3N2 em animais tratados com EIDD-2801 ou veículo, não sendo plausível extrapolar tais resultados para todas as espécies virais reivindicadas no pedido BR8466.

A subsidiante entende que esses resultados são insuficientes para conferir atividade inventiva ao pedido BR8466, mesmo com a exigência técnica de reduzir o quadro reivindicatório ao composto EIDD-2801, pelos motivos enumerados a seguir. Quai sejam:

- 1) partindo de D1 e adicionando os ensinamentos de D7, o estado da técnica já mostrava ensinamentos para um técnico no assunto obter o composto EIDD-2801, como detalhado anteriormente nesse subsídio;
- 2) os resultados mostrados na Figura 17 referem-se a tão somente o uso de EIDD-2801 para influenza A H3N2, não podendo ser extrapolados para todas as famílias de vírus reivindicadas no pedido BR8266;
- 3) a comparação de EIDD-2801 com um veículo não mostra resultados aos quais possa ser atribuída atividade inventiva, já que outros compostos testados no pedido BR8466 também apresentaram dados biológicos.

Estes fatos evidenciam que, mesmo que a matéria reivindicada no pedido **BR1220220008466-4** viesse a ser considerada nova, não poderia de forma alguma ser concedida uma patente por **falta de atividade inventiva, estando em desacordo com os artigos 8 e 13 da LPI.**

7. DO PEDIDO

A subsidiante, assim, acredita haver demonstrado à exaustão que a matéria para qual se requer proteção no pedido **BR1220220008466-4** não é dotada de novidade ou de atividade inventiva, razão pela qual aguarda que o pedido de patente seja prontamente INDEFERIDO.

Rio de Janeiro, 03 de julho de 2023



Camila Monteiro Cruz

Farmacêutica, MSc em Ciências Farmacêuticas
Especialista em Propriedade Intelectual



Caroline Thays Scopel

Farmacêutica, Doutora em Saúde Pública
CRF/RJ 20.318



Susana Rodrigues Cavalcanti van der Ploeg
OAB/MG 181.499

LISTA DE DOCUMENTOS ANEXOS

ANEXO 1: WO2016106050. N4-hydroxycytidine and derivatives and anti-viral uses related thereto. Emory University (EUA). Data de publicação: 30/05/2016. **(D1)**

ANEXO 2: Sinokrot, H.; Smerat, T.; Najjar, A.; Karaman, R. Advanced Prodrug Strategies in Nucleoside and Non-Nucleoside Antiviral Agents: A Review of the Recent Five Years. *Molecules* **2017**, *22*, 1736. **(D7)**

ANEXO 3: Estatuto Social da ABIA

ANEXO 4: Ata de eleição de Diretoria da ABIA

ANEXO 5: Procuração da ABIA