

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

Número do pedido: **BR122021025600-4**

Data de depósito: **05/10/2016**

Prioridade unionista: **US 62/241,280 14/10/2015**

Depositante: **THE GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG DEVELOPMENT, INC. (US)**

Título: **FORMA FARMACÊUTICA DE DOSAGEM FIXA E USO RELACIONADO**

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 7 e 8), por sua advogada (anexo 9);

INTERNACIONAL DE SERVIÇOS PÚBLICOS - ISP BRASIL, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob o nº 04.691.342/0001-56, com sede à Rua da Quitanda, 162, 4º andar, Centro, São Paulo - SP, na pessoa de seu representante legal nos termos de seu Estatuto Social (anexos 10 e 11), por sua advogada (anexo 12);

GRUPO SOLIDARIEDADE É VIDA, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob o nº 69.401.677/0001-38, com sede à Rua São Gabriel, 200 - Bairro Fé em Deus, São Luiz - MA, na pessoa de seu representante legal nos termos de seu Estatuto Social (anexos 13 e 14), por sua advogada (anexo 15);

FEDERAÇÃO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS - FENAFAR, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob o nº 00.679.357/0001-48, com sede à Rua Barão de Itapetininga, 255, 11º andar, conjunto 1105, Centro, São Paulo - SP, na pessoa de seu representante legal nos termos de seu Estatuto Social (anexos 16 e 17), por sua advogada (anexo 18);

GRUPO DE APOIO À PREVENÇÃO À AIDS DA BAHIA - GAPA BA, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob o nº 32.987711/0001-98, com sede à Rua Comendador Gomes Costa, 39, Barris, Salvador - BA, na pessoa de

seu representante legal nos termos de seu Estatuto Social (anexos 19 e 20), por sua advogada (anexo 21);

GRUPO DE RESISTÊNCIA ASA BRANCA - GRAB, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob o nº 41.302.803/0001-88, com sede à Rua K (Ipê Amarelo), 1022, Itaperi, Fortaleza - CE, na pessoa de seu representante legal nos termos de seu Estatuto Social (anexos 22 e 23), por sua advogada (anexo 24);

FÓRUM ONG AIDS RS - FOARS, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob nº 07.959.716/0001-60, com sede à Rua dos Andradas, 1560, 6º andar, Centro Histórico, Porto Alegre - RS, na pessoa de seu representante nos termos de seu Estatuto Social (anexos 25 e 26), por sua advogada (anexo 27);

GRUPO DE INCENTIVO À VIDA - GIV, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob nº 64.180.383/0001-00, com sede à Rua Capitão Cavalcanti, nº 145, Vila Mariana, São Paulo - SP, na pessoa de seu representante legal nos termos de seu Estatuto Social (anexos 28 e 29), por sua advogada (anexo 30);

GRUPO PELA VALORIZAÇÃO, INTEGRAÇÃO E DIGNIDADE DO DOENTE DE AIDS SÃO PAULO - PELA VIDDA SP, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob o nº 67.836.288/0001-00, com sede à Rua General Jardim, 566, Vila Buarque, São Paulo - SP, na pessoa de seu representante legal nos termos de seu Estatuto Social (anexos 31 e 32), por sua advogada (anexo 33);

UNIVERSIDADES ALIADAS PARA O ACESSO A MEDICAMENTOS ESSENCIAIS - UAEM BRASIL, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob nº 18.806.411/0001-34, com sede à Rua do Ouvidor, nº 63, sala 709, Centro, Rio de Janeiro - RJ, na pessoa de seu representante legal nos termos de seu Estatuto Social (anexos 34 e 35), por sua advogada (anexo 36);

REDE NACIONAL DAS PESSOAS QUE VIVEM COM HIV E AIDS - NÚCLEO PE - RNP+ PE, pessoa física, representada por José Candido da Silva por meio do CPF nº 450.212.954-20, com sede à Rua dos Medicis, 68, Boa Vista, Recife - PE

vêm 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 **BR122021025600-4**, com base nos fatos e fundamentos a seguir.

1. DA MOTIVAÇÃO, TEMPESTIVIDADE E LEGITIMIDADE DAS ORGANIZAÇÕES PROPONENTES

1.1 Da motivação e tempestividade

A presente petição é motivada pela manifestação sobre invenção em primeira instância, peticionada em 02/10/2023 por meio da petição de nº 870230086536, ao pedido **BR122021025600-4** (doravante mencionado como BR5600).

A presente subsidiante, verificando que o teor da manifestação apresentada pela depositante não é capaz de superar as falhas de patenteabilidade do pedido BR5600, utiliza-se da permissão dada pelo artigo 31 da Lei nº 9.279/1996¹ - Lei da Propriedade Industrial (LPI) e vem perante V. S^{as}. 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.

1.2 Da legitimidade das organizações proponentes

A concessão de uma patente confere um privilégio temporário de exploração com exclusividade do seu objeto, durante o qual o titular da patente é o único autorizado a explorar a invenção. Essa situação de monopólio legal é excepcional e só deve existir nos casos em que o objeto da patente cumpra todos os requisitos e condições estabelecidos em lei para sua concessão. O objeto do presente pedido de patente, como será detalhado a seguir, é de extrema importância para a vida e para a

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. l.].

saúde das pessoas com tuberculose, uma vez que se trata da combinação de linezolida, bedaquilina, pretomanida e pirazinamida. Assim, a legitimidade das organizações que apresentam o presente subsídio ao exame se verifica diante de suas históricas e respeitadas trajetórias na defesa dos direitos humanos, com ênfase para o direito à saúde e acesso ao tratamento e à assistência farmacêutica de qualidade, além de ativa atuação no campo da implementação de políticas públicas na área de propriedade intelectual, com vistas à primazia do interesse público.

Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (ABIA) é uma associação civil, de natureza filantrópica, sem fins lucrativos. A Abia foi fundada em 12 de março de 1987 e é uma das mais antigas ONG dedicadas ao combate da epidemia de HIV no Brasil e à garantia de direitos às pessoas vivendo com HIV, tendo como um dos seus fundadores o sociólogo Herbert de Souza (o “Betinho”), figura de reconhecida importância na vida pública brasileira. A Abia segue como uma das mais conceituadas e reconhecidas entidades sobre a matéria no Brasil e com amplo reconhecimento entre seus pares no âmbito nacional e internacional, e conta na sua composição com pesquisadores, profissionais e ativistas de notório saber nessa temática, considerados referências em seus campos de atuação no Brasil. Mais informações em: www.abiaids.org.br.

A ABIA coordena o Grupo de Trabalho sobre Propriedade Intelectual (GTPI) da Rede Brasileira pela Integração dos Povos (Rebrip). A Rebrip congrega organizações da sociedade civil brasileira para acompanhar e monitorar os acordos comerciais nos quais o governo brasileiro está envolvido, a fim de avaliar e minimizar potenciais impactos no cotidiano da população e em políticas públicas que visam assegurar a efetivação dos direitos humanos no Brasil. Mais informações sobre a Rebrip estão disponíveis em www.rebrip.org.br. Um dos temas relevantes no âmbito da discussão sobre comércio e direitos humanos refere-se à propriedade intelectual, motivo pelo qual a Rebrip constituiu um grupo de trabalho para encaminhar as reivindicações da sociedade civil sobre esta questão. Fundado em 2003, o GTPI reúne diversas entidades da sociedade civil e busca discutir, acompanhar e incidir no tema da propriedade intelectual e, sobretudo, mitigar o impacto dos efeitos negativos do atual sistema de patente no acesso aos medicamentos essenciais à população brasileira. Mais informações sobre o GTPI/Rebrip podem ser consultadas em: www.deolhonaspateentes.org.

A Internacional dos Serviços Públicos (ISP) é uma federação sindical global de mais de 700 sindicatos, que representam 30 milhões de trabalhadores em 154 países. Levamos suas vozes à ONU, à OIT, à OMS e a outras organizações regionais e globais. Defendemos os direitos sindicais e dos trabalhadores e lutamos pelo acesso

universal a serviços públicos de qualidade. Mais informações em: <https://publicservices.international/>.

O **Grupo Solidariedade é Vida** é uma organização não-governamental que há 20 anos trabalha com crianças, adolescentes, jovens e adultos vivendo e convivendo com HIV de todo o Maranhão, no atendimento e promoção da cidadania dessas pessoas. A organização mantém duas casas de apoio em São Luís, e é a única instituição de atendimento e apoio às pessoas vivendo com HIV no Maranhão. O objetivo do grupo é oferecer às pessoas vivendo com HIV maior qualidade de vida, informações acerca dos seus direitos e deveres e promover o exercício de sua cidadania. Mais informações em: <https://www.facebook.com/Grupo-solidariedade-%C3%A9-vida-713276028748877/>

A **Federação Nacional dos Farmacêuticos (Fenafar)** é uma entidade representativa da categoria farmacêutica a nível nacional. Fundada em 25 de outubro de 1974, possui hoje 22 sindicatos filiados. A Fenafar teve papel decisivo no processo de debate que culminou na constituição do Sistema Único de Saúde e na construção da Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Nesses 49 anos, a Fenafar construiu uma história de lutas na promoção de ações que envolvem o medicamento, desde a sua produção até a orientação correta para o usuário sobre o seu uso racional. Essa luta sempre esteve vinculada à concepção da Saúde como direito de todos para a construção de um país menos desigual, mais soberano e desenvolvido. Mais informações em: www.fenafar.org.br.

O **Grupo de apoio à prevenção à aids da Bahia (GAPA-BA)** foi fundado em 1988, com a missão de desenvolver estratégias articuladas de educação para prevenção da aids, assistência e defesa dos direitos das pessoas vivendo e convivendo com o HIV e ação política, visando o controle da epidemia, especialmente para os setores mais pobres e excluídos. O GAPA Bahia possui trajetória comunitária com o desenvolvimento de programas, metodologias, ações e serviços no campo de enfrentamento da epidemia de HIV/aids, promoção de ações em saúde, educação e cuidados em relação às IST e hepatites virais; nos últimos anos, fortaleceu a frente de trabalho em direitos humanos com intervenções voltadas à educação, garantia e exigibilidade de direitos das pessoas que vivem com HIV/aids, LGBT, mulheres e jovens, acentuando a presença em espaços comunitários e de participação social. Mais informações em: <https://www.instagram.com/gapabahia/>

O **Grupo de Resistência Asa Branca (GRAB)** foi fundado em 1989 em Fortaleza, Ceará. Com o impacto da aids sobre a comunidade de gays, bissexuais e



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



ABIA
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA
INTERDISCIPLINAR DE AIDS

travestis na década de 1990, o apoio aos direitos das pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) tornou-se também uma das bandeiras de luta do GRAB. Essa bandeira foi incorporada à missão da organização. O GRAB é uma organização não governamental, sem fins lucrativos, reconhecida de utilidade pública municipal, que defende a livre orientação sexual e a defesa das identidades de gênero e desenvolve há 34 anos diversas ações comunitárias, *advocacy* e controle social em prol da cidadania de lésbicas, gays, bissexuais, travestis, transexuais e intersexo (LGBTI+), nas áreas da cultura, saúde, educação e direitos humanos. Mais informações em: www.grab.net.br.

O Fórum ONG Aids - Rio Grande do Sul (FOARS) foi fundado em 1999, reúne 48 organizações gaúchas voltadas à prevenção e conscientização acerca da epidemia de HIV. Com sede em Porto Alegre, atua em diferentes regiões do estado pela melhoria da qualidade de vida e pelos direitos das pessoas soropositivas. Algumas das suas ações são: articular a força das diversas ONGs que integram o Fórum para otimizar os resultados; conscientização acerca da prevenção; incentivo à aceitação dos portadores de si mesmos; desconstrução de tabus e preconceitos sobre a doença; melhora da qualidade de vida para pessoas vivendo com HIV; participar da formulação de políticas públicas inclusivas de prevenção e controle da aids; denunciar todas as formas de omissão, transgressão e violação dos direitos humanos, civis, políticos e sociais das pessoas que vivem com HIV. Mais informações em: <https://www.forumongaidrs.org/>.

O Grupo de Incentivo à Vida (GIV) foi fundado em 1990 como um grupo que luta pelos direitos das pessoas vivendo com HIV/Aids e das populações mais vulneráveis à infecção pelo HIV, tendo como ponto de partida o protagonismo político das pessoas vivendo com HIV/Aids. Não tem finalidades lucrativas e nenhuma vinculação de natureza político-partidário ou religiosa. Com seu trabalho e as parcerias que estabeleceu, o GIV firmou-se e contribui para o crescimento e fortalecimento das respostas comunitárias de combate à aids, com envolvimento técnico e político na maior parte das decisões e reivindicações importantes para as pessoas vivendo com HIV/Aids, como por exemplo a luta por acesso universal e gratuito a medicamentos. O GIV realiza trabalhos no âmbito da prevenção, luta pelos direitos e contra o preconceito, terapias alternativas, massagens, apoio psicológico individual e em grupo, palestras, cursos, oficinas e grupos de vivência. Mais informações em: <http://www.giv.org.br/>.

O Grupo Pela Valorização, Integração e Dignidade do Doente de Aids - São Paulo (Pela Vidda SP) é uma organização não-governamental constituída por

pessoas vivendo com HIV/Aids, seus amigos, parentes, familiares e interessados em geral. Reúne colaboradores e voluntários independentemente da sorologia para o HIV, sexo, orientação político-partidária, sexual ou religiosa. O principal compromisso da organização é promover a integração das pessoas vivendo com HIV/Aids, o respeito à cidadania e incentivar a participação de todos no enfrentamento da epidemia com ações que contribuam para a prevenção e o controle da aids. Mais informações em: <https://www.aids.org.br/>.

A **Universidades Aliadas para o Acesso a Medicamentos Essenciais (UAEM Brasil)** é um grupo de estudantes universitários que acredita que as universidades têm a oportunidade e a responsabilidade de aprimorar o acesso global aos bens de saúde pública. Fundada em agosto de 2010, tem a missão de promover o acesso a medicamentos e inovação em tecnologias de saúde; estabelecer políticas de propriedade intelectual que facilitem o acesso ao conhecimento na área de saúde; empoderar estudantes e criar lideranças na incidência sobre políticas de saúde em prol do interesse público. Mais informações em: <https://pt-br.facebook.com/pg/uaembr/about/>.

A **Rede Nacional das Pessoas que vivem com HIV e Aids - Núcleo PE (RNP+ PE)** é uma organização estadual de pessoas vivendo com HIV/AIDS fundada em 1995, que atua na mobilização, integração e promoção do fortalecimento das pessoas sorologicamente positivas para o vírus HIV, independente de gênero, orientação sexual, credo, raça/cor ou etnia e nacionalidade. Além disso, atua na prevenção e promoção da saúde, por meio de orientações, disponibilização de preservativos, palestras, capacitações em saúde, e na participação social, por meio de *advocacy* e incidência política. A RNP-PE é uma organização reconhecidamente importante nas ações de enfrentamento da epidemia de Aids no Brasil junto aos gestores das três esferas de governo e participa ativamente do movimento nacional de luta contra a Aids, juntamente com outras redes, fóruns e parceiros.

2. DO PROCESSO ADMINISTRATIVO

Os principais eventos já ocorridos no processo administrativo do pedido BR5600 estão resumidos abaixo:

1. Em 05/10/2016, o pedido de patente-mãe **BR112018007625-2** foi depositado pela The Global Alliance for TB Drug Development, por meio do pedido PCT US2016055414. A data de prioridade mais antiga é 14/10/2015 referente ao pedido norte-americano US 62/241,280.
2. Em 16/04/2018, foi peticionada a entrada em fase nacional, quando foi



- apresentado um quadro reivindicatório (QR) contendo 16 reivindicações, sendo 3 independentes, de composição e método.
3. Em 02/10/2019 foi peticionado QR modificado contendo 16 reivindicações, sendo pleiteado composição e uso. O pedido de exame foi peticionado em 03/10/2019.
 4. Em 17/12/2021, foi submetida a petição nº 870210117490 para solicitação de divisão do pedido. Nesta petição foi enviado um QR contendo 18 reivindicações de “forma farmacêutica de dosagem fixa e uso relacionado”.
 5. Em 04/07/2023, por meio da RPI nº 2739, foi publicado despacho de código 7.1 referente a ciência de parecer técnico. A respeitável examinadora do INPI indicou que o pedido BR5600 não atende ao disposto nos artigos 24 e 25 da LPI.
 6. Em 02/10/2023 a depositante apresentou manifestação sobre invenção em primeira instância. Foram apresentadas novas vias do QR com 18 reivindicações, pleiteando forma farmacêutica de dosagem unitária e uso.

3. DA MATÉRIA REIVINDICADA NO PEDIDO BR122021025600-4

O pedido **BR122021025600-4** é um pedido dividido, originário do pedido **BR112018007625-2**, correspondente à entrada em fase nacional do depósito em PCT de número US2016055414, depositado em 05/10/2016. O QR, inicialmente apresentado em 16/04/2018, foi modificado antes do pedido de exame em 02/10/2019, ainda no pedido originário. Em 17/12/2021, foi depositado o pedido dividido e, em 02/10/2023, foram apresentadas novas vias do QR contendo as 18 reivindicações indicadas abaixo:

1. Forma farmacêutica de dosagem unitária, caracterizada por uma combinação de linezolida, bedaquilina e pretomanida e, opcionalmente, pirazinamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável de cada uma dessas, e um carreador farmacêuticamente aceitável, em que linezolida, bedaquilina e pretomanida estão, cada uma, presentes na forma de dosagem unitária em uma quantidade de 1 mg a 1 g.
2. Forma farmacêutica de dosagem unitária, de acordo a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que linezolida, bedaquilina e pretomanida estão, cada uma, presentes na forma de dosagem unitária em uma quantidade de 10 mg a 500 mg.
3. Forma farmacêutica de dosagem unitária, de acordo a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que linezolida, bedaquilina e pretomanida estão, cada uma, presentes na forma de dosagem unitária em uma quantidade de 50 mg a 300 mg.
4. Forma farmacêutica de dosagem unitária, de acordo a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de

- que bedaquilina está presente na forma de dosagem unitária em uma quantidade de 200 a 400 mg.
5. Forma farmacêutica de dosagem unitária, de acordo a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que linezolida está presente na forma de dosagem unitária em uma quantidade de 600 mg.
 6. Forma farmacêutica de dosagem unitária, de acordo a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que pretomanida está presente na forma de dosagem unitária em uma quantidade de 100 a 200 mg.
 7. Forma farmacêutica de dosagem unitária, de acordo a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que pirazinamida está presente na forma de dosagem unitária em uma quantidade de 1 mg a 1 g.
 8. Uso de linezolida, bedaquilina e pretomanida e, opcionalmente, pirazinamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável de cada uma dessas, caracterizado pelo fato de ser no preparo de uma forma farmacêutica de dosagem unitária, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, para tratamento de tuberculose.
 9. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que linezolida, bedaquilina e pretomanida estão, cada uma, presentes na forma de dosagem unitária em uma quantidade de 1 mg a 1 g.
 10. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que linezolida, bedaquilina e pretomanida estão, cada uma, presentes na forma de dosagem unitária em uma quantidade de 10 mg a 500 mg.
 11. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que linezolida, bedaquilina e pretomanida estão, cada uma, presentes na forma de dosagem unitária em uma quantidade de 50 mg a 300 mg.
 12. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que linezolida é administrada por um a dois meses a 100 mg/kg por dia.
 13. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que linezolida é administrada por até dois meses a 50 mg/kg por dia.
 14. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que linezolida é administrada por até um mês a 100 mg/kg por dia.
 15. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que linezolida é administrada em uma dose de 600 mg, uma vez por dia, durante os primeiros um a dois meses.
 16. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que linezolida é readministrada após uma interrupção temporária do fármaco de uma a duas semanas.
 17. Uso, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que bedaquilina é administrada a 400 mg, uma vez por dia, por duas semanas, seguido de 200 mg três vezes por semana.
 18. Uso, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que pirazinamida está presente na forma de dosagem unitária em uma quantidade de 1 mg a 1 g.

O Quadro 1 apresenta um resumo da proteção almejada no atual QR do pedido BR5600.

Quadro 1: Síntese das reivindicações do pedido de patente BR122021025600-4.

TIPO DE PROTEÇÃO	REIVINDICAÇÕES	DETALHAMENTO
Forma farmacêutica	1-7	Forma farmacêutica de dosagem unitária de linezolida, bedaquilina, pretomanida e, opcionalmente, pirazinamida
Método de tratamento	8-18	Uso de linezolida, bedaquilina e pretomanida e, opcionalmente, pirazinamida, para o preparo de uma forma farmacêutica e esquemas posológicos

4. DA IMPORTÂNCIA DO OBJETO DO PEDIDO BR122021025600-4 PARA A SAÚDE PÚBLICA

A tuberculose é uma doença curável e evitável, no entanto cerca de 10,6 milhões de pessoas em todo o mundo ainda conviviam com a doença em 2022. A tuberculose drogarr resistente (TB-DR) é caracterizada pela resistência a pelo menos um dos medicamentos usualmente utilizados e a tuberculose multirresistente (TB-MDR) é causada por micobactérias que não respondem à isoniazida e à rifampicina, os medicamentos para tuberculose de primeira linha mais eficazes. O tratamento de segunda linha consiste em antibióticos de uso prolongado, que podem ser caros e tóxicos.

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o acesso também é restrito, apenas 2 em cada 5 pessoas com TB-DR tiveram acesso ao tratamento em 2022. Portanto, a tuberculose resistente aos medicamentos continua a ser um importante problema de saúde pública global, especialmente em países com elevada carga de tuberculose (OMS, 2023³). A diretriz da OMS recomenda um regime de 6 meses (BPaLM ou BPaL⁴) como opção de tratamento para a TB-MDR.

Na última década, vários medicamentos foram aprovados para o tratamento da TB-MDR, como bedaquilina, pretomanida e linezolida. A bedaquilina (TMC-207) é uma diarilquinolina que inibe a ATP sintase micobacteriana; pretomanida (PA-824) é uma nitroimidazol oxazina com atividade contra micobactérias replicantes e dormentes através da inibição da biossíntese de ácido micólico e liberação de óxido nítrico; linezolida é uma oxazolidinona reaproveitada que inibe a síntese de proteínas micobacterianas; e a pirazinamida é um antibacteriano de primeira linha para o

³ World Health Organization. Tuberculosis, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis#:~:text=In%202022%2C%20an%20estimated%2010.6,TB%20is%20curable%20and%20preventable.>

⁴ BPaLM: bedaquilina + pretomanida + linezolida + moxifloxacino. BPaL: bedaquilina + pretomanida + linezolida.

tratamento da tuberculose (Conradie et al, 2022⁵).

No Brasil, foram notificados 17.200 casos novos de TB-DR entre 2015 e 2023, destes casos 1.060 foram diagnosticados em 2023⁶. Os medicamentos dos esquemas recomendados pela OMS estão incorporados no Sistema Único de Saúde (SUS), contudo o contínuo monitoramento dos preços e do acesso são fundamentais para a efetiva redução da doença no país.

A bedaquilina foi incorporada no SUS para tratamento de pacientes com tuberculose resistente à rifampicina (TB-RR), TB-MDR e extensivamente resistente a medicamentos (TB-XDR). A incorporação considerou o aumento da sobrevida dos pacientes com o uso de bedaquilina associada ao tratamento padrão, em comparação com placebo associado ao tratamento padrão. Contudo, a estimativa de aumento de gasto no orçamento público ultrapassou 1 milhão de reais considerando apenas os pacientes com TB-RR.

A recente incorporação da pretomanida ao SUS (em setembro de 2023)⁷, tem o potencial de contribuir com a redução do número de casos de TB-DR no Brasil. Contudo, até março de 2024⁸, o medicamento ainda estava em fase de aquisição pelo SUS, o que exige um monitoramento contínuo dos preços e do acesso ao tratamento.

Em 2023, o valor do investimento público na compra de bedaquilina para tratamento de pacientes no SUS foi de R\$ 2.173.034, correspondente à aquisição de 280.308 comprimidos no valor unitário de aproximadamente R\$ 7,75⁹. Em estudo realizado em 2017, estimou-se que a entrada de genéricos da bedaquilina no mercado poderiam reduzir o preço do medicamento em mais de 90%¹⁰. Portanto, o exame de pedidos de patente de medicamentos tem impacto direto no orçamento de saúde pública e, na eventualidade da concessão de uma patente em que não sejam atendidos os critérios de patenteabilidade, o direito à saúde de milhões de pessoas será afetado.

⁵ Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, Samoilova A, Skornykova S, Tudor E, Variava E, Yablonskiy P, Everitt D, Wills GH. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, 387(9): 810-823, 2022. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2119430>.

⁶ Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: Tuberculose 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2024/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-mar-2024.pdf>.

⁷ Ministério da Saúde. Relatório de recomendação n 849: Pretomanida para o tratamento da tuberculose resistente a medicamentos, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatorio_849_pretomanida_TB_Resistente.pdf.

⁸ Dados obtidos do Ministério da Saúde em resposta à demanda realizada via Lei de Acesso à Informação.

⁹ Dados obtidos do Ministério da Saúde em resposta à demanda realizada via Lei de Acesso à Informação.

¹⁰ Gotham D, Fortunak J, Pozniak A, Khoo S, Cooke G, Nytko FE 3rd, Hill A. Estimated generic prices for novel treatments for drug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 72(4):1243-1252, 2017.

5. DO ESTADO DA TÉCNICA DO PEDIDO BR122021025600-4

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 **BR122021025600-4**.

Quadro 2: Anterioridades utilizadas nesse subsídio ao exame técnico.

DENOMINAÇÃO	REFERÊNCIA	DATA DE PUBLICAÇÃO
D1	NCT02333799. A phase 3 study assessing the safety and efficacy of bedaquiline plus PA-824 plus linezolid in subjects with drug resistant pulmonary tuberculosis. ClinicalTrials.gov, 2015. Disponível em: https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799	07/01/2015
D2	US2011190199. Combination therapy for tuberculosis.	04/08/2011
D3	Conradie F, Meintjes G, Hughes J, Maartens G, Ferreira H, Siwendu S, Master I, Ndjeka N. Clinical Access to Bedaquiline Programme for the treatment of drug-resistant tuberculosis. S Afr Med J, 104(3):164-166, 2014.	06/02/2014
D4	Garcia-Prats AJ, Rose PC, Hesseling AC, Schaaf HS. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: a review and recommendations. Tuberculosis, 94(2): 93-104, 2014.	26/10/2013
D5	Olaru ID, von Groote-Bidlingmaier F, Heyckendorf J, Yew WW, Lange C, Chang KC. Novel drugs against tuberculosis: a clinician's perspective. European Respiratory Journal, 45:1119-1131, 2015.;	27/11/2014
D6	Lee M et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. New England Journal of Medicine, 367(16): 1508-1518, 2012.	18/10/2012

D1 é um protocolo de um estudo de fase 3 para avaliação de segurança e eficácia da combinação de bedaquilina, pretomanida e linezolida em indivíduos com tuberculose pulmonar resistente a medicamentos. **D1** avaliou o tratamento por 6 meses em indivíduos com TB-XDR ou intolerante ao tratamento ou TB-MDR. A dosagem de cada um dos três medicamentos a serem usados em combinação dentro de um regime único também foi divulgada (bedaquilina 400 mg, pretomanida 200 mg e linezolida 200 mg). O protocolo foi submetido em 06/01/2015 e publicado em 07/01/2015, o que é muito antes da data de prioridade do presente pedido (14/10/2015). Os indivíduos neste estudo receberam bedaquilina 400 mg uma vez ao dia por 2 semanas, depois 200 mg 3 vezes por semana, mais pretomanida 200 mg uma vez ao dia, mais linezolida 1200 mg uma vez ao dia.

D2 é um pedido de patente, que divulgou e reivindicou terapia combinada compreendendo sutezolida (composto I) e vários medicamentos para o tratamento da tuberculose, incluindo bedaquilina, pretomanida e opcionalmente pirazinamida. A

linezolida é reconhecida nela como um antibiótico oxazolidinona aprovado anteriormente, enquanto a sutezolida é divulgada como um novo antibiótico oxazolidinona.

D3 descreve o processo de implementação do programa de acesso clínico à bedaquilina na África do Sul. O documento explica a estratégia de longo prazo voltada para o combate à tuberculose resistente a medicamentos, que deve incluir bedaquilina e outros medicamentos como a linezolida – uma oxazolidinona que também é usada para o tratamento de infecções gram-positivas resistentes.

D4 é uma revisão de oito relatórios de 18 crianças recebendo linezolida para tuberculose resistente a medicamentos. As 18 crianças tiveram conversão de cultura e 15 tiveram resultados bem-sucedidos de tratamento de longo prazo. A dosagem recomendada de linezolida foi de 600 mg duas vezes ao dia por 4-6 semanas, depois 600 mg uma vez ao dia. **D4** também sugeriu que fosse considerada a atividade potencial da linezolida em casos difíceis de TB-DR.

D5 é um artigo de revisão sob a perspectiva clínica dos tratamentos disponíveis para tratar tuberculose TB-DR e TB-MDR. São indicadas as concentrações usuais de vários antimicrobianos no tratamento de tuberculose. A bedaquilina é usada por via oral, na dose de 400 mg ao dia por 2 semanas, seguida de 200 mg três vezes por semana. A pretomanida é administrada por via oral, de 100 a 200 mg ao dia.

D6 é um estudo prospectivo e randomizado de linezolida em pacientes com TB-XDR crônica que não tiveram resposta a todas as outras opções quimioterápicas disponíveis. Discute como a redução da dosagem de linezolida e sua administração intermitente ajuda a alcançar a eficácia clínica frente aos efeitos colaterais adversos e a combinação de mais de três ou quatro medicamentos para encurtar a duração do tratamento para tuberculose.

6. DA FALTA DE CLAREZA, PRECISÃO E SUFICIÊNCIA DESCRITIVA

Na ciência de parecer técnico, publicada sob o despacho de código 7.1 em 04/07/2023, por meio da RPI nº 2739, a respeitável examinadora do INPI indicou que o pedido BR5600 não atende ao disposto nos artigos 24 e 25 da LPI. Mais especificamente, foi pontuado no parecer que as formas farmacêuticas pleiteadas não foram suficientemente descritas no relatório descritivo. Esta subsidiante concorda com este entendimento e traz alguns argumentos adicionais, que reforçam tal interpretação.

Na resposta ao parecer técnico, a depositante altera o termo “forma farmacêutica de dosagem fixa” por “forma farmacêutica de dosagem unitária” no preâmbulo das reivindicações. A depositante alega que a invenção se refere a

composições farmacêuticas que são utilizadas para tratar tuberculose e que são demonstradas combinações quimicamente estáveis dos agentes antibacterianos linezolida, bedaquilina e pretomanida, e opcionalmente com pirazinamida, em um regime de dosagem oral de curta duração, para o tratamento da tuberculose. Como suporte para a modificação são mencionados os parágrafos [001], [0054] e [0069].

Pelas razões demonstradas a seguir, a resposta da depositante não é capaz de superar as objeções de clareza e suficiência descritiva do pedido BR5600.

A respeito do termo “quimicamente estáveis”, indicado de forma ampla e vaga no parágrafo [001], é importante destacar o conceito descrito no parágrafo [0035]:

[0035] O termo “estabilidade química” significa que os três agentes antibacterianos em combinação são substancialmente estáveis à degradação química. De preferência, eles são suficientemente estáveis em combinação física para permitir validade comercialmente útil do produto combinado. Tipicamente, “quimicamente estável” significa que um primeiro componente da mistura não atua para degradar um segundo componente quando os dois são colocados em combinação física para formar uma forma de dosagem farmacêutica. Mais tipicamente, “quimicamente estável” significa que a acidez de um primeiro componente não catalisa ou de algum outro modo acelera a decomposição ácida de um segundo ou a terceiro componente. (Relatório descritivo do pedido de patente BR5600, grifo nosso)

As reivindicações independentes 1 e 8 estão pleiteando matéria referente a combinação de 3, ou opcionalmente 4, compostos ativos e o parágrafo [0035] indica de forma categórica que o termo estabilidade química significa que três agentes são substancialmente estáveis. O parágrafo [0061] demonstra a obtenção de diversas composições em que cada fármaco é apresentado em uma forma farmacêutica individual e distinta. Dessa forma, o técnico no assunto não teria como saber quais os três compostos podem ser combinados em composições quimicamente estáveis.

Ademais, a combinação de compostos incompatíveis em composições quimicamente estáveis, via de regra requer algum esforço técnico que viabilize a formulação, o que não foi evidenciado pelo relatório descritivo do BR5600. Por outro lado, a combinação de compostos compatíveis em composições quimicamente estáveis pode ser realizada sem qualquer esforço inventivo pela mera mistura dos componentes. Na ausência de informações suficientes no relatório descritivo, o técnico no assunto não poderia saber, sem esforço indevido, como formular a dita combinação quimicamente estável.

Dessa forma, apenas por esse motivo, as reivindicações não são claras e precisas ao definir a matéria e tampouco o relatório descritivo descreve clara e suficientemente o objeto. Portanto, o pedido BR5600 não atende aos artigos 24 e 25 da LPI e não pode ser concedido.

Adicionalmente, é importante lembrar a colocação da respeitável

examinadora que está corretíssima ao indicar que com base nas diretrizes de exame de pedidos de patente na área de química, instituída pela Resolução/INPI/PR nº 208/2017, item 7 (página 24): “Uma combinação é a associação de dois ou mais compostos visando um determinado produto final. A combinação pode estar contida em uma única forma ou em formas separadas para aplicação simultânea”.

A esse respeito, a alegação vaga da depositante de que o pedido se refere a “composições farmacêuticas que são utilizadas para tratar tuberculose” e a mudança para “forma farmacêutica de dosagem unitária” não são suficientes para superar o descumprimento dos artigos 24 e 25 da LPI.

Em que pese as alegações vagas dos parágrafos [001], [0054] e [0069], todo o relatório descritivo leva o técnico no assunto a crer que a invenção se trata de um esquema posológico. Como já mencionado anteriormente, o parágrafo [0061] demonstra a obtenção de diversas composições em que cada fármaco é apresentado em uma forma farmacêutica individual e distinta em concentrações específicas, sendo esta a única forma de obtenção das composições efetivamente demonstrada. Além disso, o parágrafo [0064] indica de forma clara que, para todos os exemplos de quimioterapia, as oxazolidinonas (linezolida ou sutezolida) foram administradas pelo menos 4 horas mais tarde que os demais fármacos.

Com base nessas informações, o técnico no assunto é levado a crer que as oxalidionas não são administradas simultaneamente, tampouco há certeza se podem ser incluídas em uma forma farmacêutica de combinação em dose fixa unitária.

Adicionalmente, conforme já colocado na ciência de parecer, a requerente falha em demonstrar combinações de linezolida, bedaquilina e pretomanida (e opcionalmente pirazinamida) para aplicação simultânea, sendo demonstrado apenas método de tratamento de tuberculose, e não um novo produto farmacêutico em forma de combinação farmacêutica.

O relatório descritivo também falha em descrever as reivindicações ao longo de todo o escopo pleiteado, assim como falha ao descrever claramente quando deve ser usada cada uma das concentrações indicadas nas reivindicações dependentes visto que, com base nas concentrações indicadas no parágrafo [0064], para um ser humano de cerca de 70 kg, as concentrações do esquema posológico descrito poderiam variar de 3500 mg a 10500 mg.

Finalmente, é importante destacar que, conforme as diretrizes de exame de pedidos de patente - Conteúdo do Pedido de Patente, instituída pela Resolução 124/2013:

3.21 Reivindicações independentes são aquelas que visam a proteção de características técnicas essenciais e específicas da invenção em seu conceito integral.



Dessa forma, o uso da expressão “opcionalmente” em uma reivindicação independente traz falta de clareza e precisão quanto às características técnicas realmente essenciais à matéria pleiteada, o que está em desacordo com o artigo 25 da LPI.

Estes fatos evidenciam a falta de clareza, precisão, além de falta de suficiência descritiva do pedido, estando em desacordo com os artigos 24 e 25 da LPI. Diante o exposto, o pedido **BR122021025600-4** não é passível de patenteabilidade e deve ser indeferido.

7. DA FALTA DE NOVIDADE

Apesar de ser reivindicado um regime de administração de fármacos, e não uma forma farmacêutica, por amor ao debate, esta subsidiante gostaria de ressaltar a ausência de novidade e atividade inventiva para o método de tratamento pleiteado.

Conforme já indicado pela respeitável examinadora na ciência de parecer técnico publicada sob o despacho de código 7.1 em 04/07/2023, por meio da RPI nº 2739, o estado da técnica já revela o regime de administração pleiteado no BR5600, conforme “**D4, D3 e D9**”¹¹.

Para a avaliação da novidade, foram aplicadas as etapas indicadas nas Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente – Bloco II – Patenteabilidade, instituídas pela Resolução 169/2015:

4.3 Para a avaliação da novidade, o examinador deve aplicar as seguintes etapas:

- (i) identificar os elementos contidos na reivindicação;
- (ii) determinar se um documento em análise faz parte do estado da técnica - Capítulo III destas Diretrizes;
- (iii) determinar e apontar se todos os elementos da reivindicação foram explicitamente ou inerentemente combinados no documento, para um técnico no assunto, de modo a antecipar a reivindicação.

O presente pedido de patente tem 18 reivindicações sobre forma farmacêutica e uso. As reivindicações independentes 1 e 8 visam proteger, respectivamente, uma forma farmacêutica e o uso para o preparo de uma forma farmacêutica para tratamento de tuberculose compreendendo linezolida, bedaquilina e pretomanida, e opcionalmente pirazinamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável de cada um deles, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

D1 antecipa todos os componentes essenciais das reivindicações 1 ou 8. Conforme **D1**, pacientes receberam um tratamento/intervenção para tratar tuberculose

¹¹ Conforme referenciados na ciência de parecer do INPI. D4 é indicado como D1 neste subsídio.

usando pretomanida, bedaquilina e linezolida, divulgando categoricamente cada componente essencial das reivindicações do presente pedido de patente. As concentrações indicadas nas reivindicações dependentes, além de não serem suficientemente descritas, também são antecipadas em D1, dessa forma, as reivindicações dependentes 2-7 e 9-18 também devem ser rejeitadas por falta de novidade.

Os ensinamentos de **D1** para tratamento de tuberculose multirresistente indicam combinações de bedaquilina, pretomanida e linezolida usadas por 6 meses de tratamento (opção por 9 meses para indivíduos que permanecem com cultura positiva no mês 4) em indivíduos com tuberculose pulmonar TB-XDR ou TB-MDR. **D1** antecipa, portanto, todo o conteúdo pleiteado no pedido BR5600.

D2 também divulga um método de tratamento de tuberculose e uma composição farmacêutica, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma oxazolidinona (parágrafos [0001] e [0008]), bedaquilina (TMC-207, parágrafo [0016]) e pretomanida (PA-824, parágrafo [0014]), e opcionalmente pirazinamida (parágrafos [0026] e [0034]), ou um sal farmacêuticamente aceitável de cada um deles e um veículo farmacêuticamente aceitável (parágrafo [0001]).

[0001] The present invention relates to methods of treating tuberculosis, including multi-drug-resistant varieties and latent tuberculosis. More particularly, the present invention relates to a method of treating tuberculosis in a mammal comprising administering to said mammal in need thereof an effective amount of a compound of formula (I), (S)—N-[[3-[3-fluoro-4-(4-thiomorpholinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]m ethyl]acetamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with at least two agents useful in the treatment of tuberculosis. The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising: i) a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, (ii) a therapeutically effective amount of at least one agent useful in the treatment of tuberculosis and (iii) one or more pharmaceutically acceptable carriers or vehicles. (**D2**, página 1, grifo nosso)

[0014] In one embodiment, the at least two agents are selected from the group consisting of isoniazid, rifampin, rifapentine, rifabutin, pyrazinamide, ethambutol, streptomycin, kanamycin, amikacin, moxifloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, capreomycin, ethionamide, cycloserine, para-aminosalicylic acid, thiacetazone, clarithromycin, amoxicillin-clavulanic acid, imipenem, meropenem, viomycin, terizidone, clofazimine, TMC207, PA-824, OPC-7683, LL-3858 and SQ-109. (**D2**, página 2, grifos nossos)

Em tradução livre:

[0001] A presente invenção se refere a métodos de tratamento de tuberculose, incluindo as formas multirresistentes e latente. Mais particularmente, a presente invenção se refere a um método de tratamento de tuberculose em um mamífero compreendendo administrar ao dito mamífero em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), (S)—N-[[3-[3-fluoro-4-(4-tiomorfolinil)fenil]-2-oxo-5-



oxazolidinil]metil]acetamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo em combinação com pelo menos dois agentes úteis no tratamento de tuberculose. A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo: i) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, (ii) uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agente útil no tratamento de tuberculose e (iii) um ou mais carreadores ou veículos farmacêuticamente aceitáveis. (**D2**, página 1, grifo nosso)

[0014] Em uma modalidade, os pelo menos dois agentes são selecionados do grupo que consiste em isoniazida, rifampicina, rifapentina, rifabutina, pirazinamida, etambutol, estreptomicina, canamicina, amicacina, moxifloxacina, gatifloxacina, levofloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, capreomicina, etionamida, cicloserina, ácido para-aminosalicílico, tiacetazona, claritromicina, amoxicilina-ácido clavulânico, imipenem, meropenem, viomicina, terizidona, clofazimina, TMC207, PA-824, OPC-7683, LL-3858 e SQ-109. (**D2**, página 2, grifos nossos)

Embora **D2** não revele especificamente a linezolida, o fato de que este composto é da classe de compostos denominada oxazolidinona já era conhecido no estado da técnica no momento do pedido. Inclusive, no próprio relatório descritivo de **D2** é indicado que a linezolida era “a única oxazolidinona comercializada” (parágrafo [0005]).

Enquanto **D2** foca no uso de sutezolida junto com bedaquilina e pretomanida, e opcionalmente pirazinamida, o uso de outros medicamentos da classe oxazolidinona já aprovados é facilmente inferido pelo técnico no assunto. Dessa forma, o uso do medicamento aprovado linezolida no lugar da sutezolida é parte do conhecimento comum do estado da técnica.

Portanto, as reivindicações 1-18 não têm novidade frente a qualquer um dos documentos **D1** ou **D2**, separadamente, não sendo o pedido **BR122021025600** passível de patenteabilidade por infringir os artigos 8 e 11 da LPI.

8. DA FALTA DE ATIVIDADE INVENTIVA

Mesmo que a matéria pleiteada nas reivindicações do pedido BR5600 viesse a ser considerada nova, não haveria atividade inventiva. As razões estão discutidas nos parágrafos a seguir.

Como já indicado anteriormente, **D1** divulga uma combinação farmacêutica contendo bedaquilina, pretomanida e linezolida e **D2** divulga um método de tratamento de tuberculose e uma composição farmacêutica, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma oxazolidinona (sutezolida), bedaquilina, pretomanida, e opcionalmente pirazinamida.

O uso de outros medicamentos da classe oxazolidinona nas combinações descritas em **D2**, por exemplo, combinações de linezolida, bedaquilina e pretomanida,

e opcionalmente pirazinamida, pode ser facilmente inferido pelo técnico no assunto por simples análise lógica e linear. Dessa forma, o uso da linezolida no lugar da sutezolida não seria inventivo perante o estado da técnica.

D3 (página 166, conclusões) divulgou o uso de bedaquilina em uma estratégia de longo prazo visando combater a TB-DR. Nesta estratégia, outros medicamentos podem ser incluídos, como é o caso da linezolida – uma oxazolidinona que já era usada para o tratamento de infecções gram-positivas resistentes.

D4 é uma revisão de estudos usando linezolida para tuberculose resistente a medicamentos e difícil de tratar. Do tratamento com linezolida, observou-se conversões de cultura suficientes para resultados clinicamente significativos e resultados bem-sucedidos de tratamento de longo prazo (resumo, página 1).

As reivindicações do pedido BR5600 também visam proteger faixas de dosagens, dosagens específicas ou esquemas de tratamento envolvendo bedaquilina, linezolida, pretomanida e pirazinamida. Esse conteúdo já foi revelado no estado da técnica.

Em **D1** (páginas 2 e 3), foram apresentados esquemas de tratamento diários com 200 e 400 mg de bedaquilina, 200 mg de pretomanida e 1200 mg de linezolida. Em **D2** (tabela 1, página 15), foram apresentados regimes de dosagens diários de linezolida de 25, 50, 100, 130 e 260 mg/kg.

TABLE 1-continued

Drug	Daily dosing regimen	Mean log ₁₀ CFU count (± SD) on:	
		Day 0	Day 28
LZD	50 mg/kg once		5.28 ± 0.53
	50 mg/kg twice		4.89 ± 0.27
	100 mg/kg once		5.07 ± 0.14
	25 mg/kg once		7.55 ± 0.24
	50 mg/kg once		7.33 ± 0.11
	100 mg/kg once		6.75 ± 0.14
	130 mg/kg once		6.57 ± 0.13
	130 mg/kg twice		6.02 ± 0.17
	260 mg/kg once		6.03 ± 0.12

(D2, pág 15)

Em **D4**, a dosagem recomendada de linezolida foi de 600 mg duas vezes ao dia por 4 a 6 semanas (página 9, parágrafo 3). Também foi sugerida em **D4** a intensificação do tratamento com linezolida por tempo curto em crianças com TB-DR grave, considerando a atividade potente da linezolida em casos difíceis de tuberculose resistente a medicamentos (parágrafo 5, página 10).

Em **D5**, a bedaquilina é usada por via oral, na dose de 400 mg ao dia por 2 semanas, seguida de 200 mg três vezes por semana. A pretomanida é administrada por via oral, de 100 a 200 mg ao dia.



A reivindicação 16 trata também da readministração de linezolida, após um período de interrupção do tratamento por duas semanas. Contudo, isso já foi revelado no estado da técnica. **D6** (tabela suplementar 4, página 13) revela a readministração de linezolida após uma ou duas semanas de interrupção, bem como a possibilidade de descontinuar a linezolida por um período, por conta de seus efeitos colaterais adversos.

Dessa forma, por simples inferência lógica e linear, o técnico no assunto chegaria à matéria pleiteada no pedido BR5600 com base nos ensinamentos de **D1** ou **D2**, combinado com **D3** ou **D4**.

Ademais, conforme já antecipado pela examinadora do INPI na ciência de parecer técnico publicada sob o despacho de código 7.1 em 04/07/2023, por meio da RPI nº 2739, quando são reivindicadas novas combinações de fármacos já conhecidos no estado da técnica, é essencial que os dados experimentais apresentados permitam a comparação entre os efeitos da combinação em relação às monoterapias.

No pedido de patente BR5600, não há dados clínicos de eficácia em humanos que sejam capazes de sugerir qualquer tipo de eficácia terapêutica aprimorada, efeito surpreendente ou sinérgico da composição reivindicada sobre a composição conhecida. Uma composição sinérgica deve mostrar propriedades inesperadamente novas ou melhor eficácia. Não é considerada inventiva a mera agregação ou justaposição das propriedades de componentes já conhecidos.¹²

O documento **D2** descreve nos parágrafos [0144] e [0146] aspectos da sinergia da combinação descrita:

[0144] (...) a synergistic effect is observed when the compound of formula (I) of the invention is administered in combination with at least two agents useful in the treatment of tuberculosis. (**D1**, página 7, grifo nosso)

[0146] Such synergy is advantageous as it may allow administration of each of the components in the combination in an amount less than that would be required if administered individually, which may reduce adverse events or unpleasant side effects. Alternatively, such synergy may shorten the duration of treatment for TB. (**D2**, página 7, grifos nossos)

¹² Resolução 169/2016: "5.6 A invenção reivindicada deverá ser considerada como um todo, levando-se em conta os elementos constantes no preâmbulo e na parte caracterizante. Na determinação das diferenças entre as reivindicações e o estado da técnica, a questão não é se as diferenças seriam óbvias individualmente, mas se a invenção reivindicada seria óbvia como um todo. Assim sendo, como regra geral, no caso de reivindicações que combinem diversas características, não é correto se considerar a matéria reivindicada como óbvia, sob a argumentação de que as ditas diversas características técnicas, tomadas cada uma em separado, são conhecidas ou óbvias em relação ao estado da técnica. Entretanto, quando a reivindicação é meramente uma "agregação" ou "justaposição" de características conhecidas, ou seja, uma combinação que resulta em um efeito que é a simples soma dos efeitos individuais das características, esta reivindicação não apresenta atividade inventiva"



Em tradução livre:

[0144] (...) um efeito sinérgico é observado quando o composto de fórmula (I) da invenção é administrado em combinação com pelo menos dois agentes úteis no tratamento da tuberculose. (**D1**, página 7, grifo nosso)

[0146] Tal sinergia é vantajosa, pois pode permitir a administração de cada um dos componentes na combinação em uma quantidade menor do que seria necessária se administrados individualmente, o que pode reduzir eventos adversos ou efeitos colaterais desagradáveis. Alternativamente, tal sinergia pode encurtar a duração do tratamento para TB. (**D2**, página 7, grifos nossos)

Os dados do relatório descritivo de **D2** mostram a eficácia quando um medicamento da classe das oxazolidinonas (tedizolida, linezolida e sutezolida) é combinado com bedaquilina e pretomanida. Os exemplos (página 20, parágrafo 2, linha 7-8) indicam que as oxazolidinonas exibem atividade esterilizante semelhante. A descrição (exemplo 2, página 21) mostra ainda atividades semelhantes entre linezolida e sutezolida quando usadas em combinação com bedaquilina e pretomanida. Além disso, na descrição (página 23, exemplo 3, parágrafo 2, linha 12-14), quando comparado à bedaquilina e pretomanida sozinhas, a adição de oxazolidinonas aumentou significativamente a atividade bactericida em 1 e 2 meses.

Os dados fornecidos no pedido BR5600 não indicam nenhuma superioridade da composição farmacêutica reivindicada de linezolida, bedaquilina e pretomanida sobre a composição farmacêutica já conhecida de sutezolida, bedaquilina e pretomanida (**D2**). Assim, o argumento de que o uso de linezolida em combinação com bedaquilina e pretomanida apresentou atividade bactericida e esterilizante superior é infundado, pois não é comprovado pelos dados incluídos no relatório descritivo.

A descrição do pedido BR5600 contém apenas dados de teste em camundongos em quantidades bastante diferentes daquelas reivindicadas e sugeridas para uso em humanos. Ademais, não há discussão sobre os avanços técnicos do regime posológico reivindicado em relação ao estado da técnica.

O efeito do regime de administração desses medicamentos não foi evidenciado no relatório descritivo e as quantidades e regimes posológicos em nada diferem de outros regimes de administração desses medicamentos, juntos, como monoterapia, ou em outras combinações já conhecidas no estado da arte para tratar tuberculose (**D1, D2, D3, D4, D5** ou **D6**).

Estes fatos evidenciam que, o pedido **BR122021025600-4** carece **de atividade inventiva** com base nos ensinamentos de **D1** ou **D2**, combinado com **D3, D4, D5** ou **D6**, estando em desacordo com os artigos 8 e 13 da LPI.

9. DO PEDIDO

A subsidiante, assim, acredita haver demonstrado à exaustão que a matéria para a qual se requer proteção no pedido **BR122021025600-4** não é dotada de novidade e atividade inventiva, além de ser evidente a falta de clareza, precisão e suficiência descritiva, razão pela qual aguarda que o pedido de patente seja prontamente INDEFERIDO.

Rio de Janeiro, 22 de agosto de 2024

Camila Monteiro Cruz

Camila Monteiro Cruz

Farmacêutica, MSc em Ciências Farmacêuticas
Especialista em Propriedade Intelectual

Caroline Thays Scopel

Carolinne Thays Scopel

Farmacêutica, Doutora em Saúde Pública
CRF/RJ 20.318

Susana Rodrigues Cavalcanti van der Ploeg

Susana Rodrigues Cavalcanti van der Ploeg
OAB/MG 181.599

LISTA DE DOCUMENTOS ANEXOS

ANEXO 1 (D1): NCT02333799. A phase 3 study assessing the safety and efficacy of bedaquiline plus PA-824 plus linezolid in subjects with drug resistant pulmonary tuberculosis. ClinicalTrials.gov, 2015. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799>. Data de publicação: 07/01/2015.

ANEXO 2 (D2): US2011190199. Combination therapy for tuberculosis. Data de publicação: 04/08/2011.

ANEXO 3 (D3): Conradie F, Meintjes G, Hughes J, Maartens G, Ferreira H, Siwendu S, Master I, Ndjeka N. Clinical Access to Bedaquiline Program for the treatment of drug-resistant tuberculosis. S Afr Med J, 104(3):164-166, 2014. Data da publicação: 06/02/2014.

ANEXO 4 (D4): Garcia-Prats AJ, Rose PC, Hesselting AC, Schaaf HS. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: a review and recommendations. Tuberculosis, 94(2): 93-104, 2014. Data da publicação: 26/10/2013.

ANEXO 5 (D5): Ioana Diana Olaru, Florian von Groote-Bidlingmaier, Jan Heyckendorf, Wing Wai Yew, Christoph Lange, Kwok Chiu Chang. Novel drugs against tuberculosis: a clinician's perspective. European Respiratory Journal, 45:1119-1131, 2015. Data de publicação: 27/11/2014.

ANEXO 6 (D6): Lee M et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. New England Journal of Medicine, 367(16): 1508-1518, 2012. Data de publicação: 18/10/2012.

ANEXO 7: Estatuto Social da ABIA

ANEXO 8: Ata de eleição de Diretoria da ABIA

ANEXO 9: Procuração da ABIA

ANEXO 10: Estatuto Social da ISP BRASIL

ANEXO 11: Ata de eleição de Diretoria da ISP BRASIL

ANEXO 12: Procuração da ISP BRASIL

ANEXO 13: Estatuto Social do Grupo Solidariedade é Vida

ANEXO 14: Ata de eleição de Diretoria do Grupo Solidariedade é Vida

ANEXO 15: Procuração do Grupo Solidariedade é Vida

ANEXO 16: Estatuto Social da FENAFAR

ANEXO 17: Ata de eleição de Diretoria da FENAFAR

ANEXO 18: Procuração da FENAFAR

ANEXO 19: Estatuto Social do GAPA BA

ANEXO 20: Ata de eleição de Diretoria do GAPA BA

ANEXO 21: Procuração do GAPA BA

ANEXO 22: Estatuto Social do GRAB

ANEXO 23: Ata de eleição de Diretoria do GRAB

ANEXO 24: Procuração do GRAB

ANEXO 25: Estatuto Social do FOARS

ANEXO 26: Ata de eleição de Diretoria do FOARS

ANEXO 27: Procuração do FOARS

ANEXO 28: Estatuto Social do GIV

ANEXO 29: Ata de eleição de Diretoria do GIV

ANEXO 30: Procuração do GIV

ANEXO 31: Estatuto Social do Pela Vidda SP

ANEXO 32: Ata de eleição de Diretoria do Pela Vidda SP

ANEXO 33: Procuração do Pela Vidda SP

ANEXO 34: Estatuto Social da UAEM

ANEXO 35: Ata de eleição de Diretoria da UAEM

ANEXO 36: Procuração da UAEM