



GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



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

Número do pedido: **BR112022019781-0**

Data de depósito: **16/04/2021**

Prioridade unionista: **PCT/EP2021/052572 - 03/02/2021**

**PCT/EP2021/051772 - 26/01/2021**

**PCT/EP2021/050875 - 15/01/2021**

**PCT/EP2021/050874 - 15/01/2021**

**PCT/EP2021/050027 - 04/01/2021**

**PCT/EP2020/087844 - 23/12/2020**

**PCT/EP2020/085653 - 10/12/2020**

**PCT/EP2020/085145 - 08/12/2020**

**PCT/EP2020/084342 - 02/12/2020**

**PCT/EP2020/083435 - 25/11/2020**

**PCT/EP2020/082989 - 20/11/2020**

**PCT/EP2020/082601 - 18/11/2020**

**PCT/EP2020/081981 - 12/11/2020**

**PCT/EP2020/081544 - 09/11/2020**

**PCT/EP2020/073668 - 24/08/2020**

**PCT/EP2020/071839 - 03/08/2020**

**PCT/EP2020/071733 - 31/07/2020**

**PCT/EP2020/069805 - 13/07/2020**

**PCT/EP2020/068174 - 26/06/2020**

**PCT/EP2020/066968 - 18/06/2020**

**PCT/EP2020/061239 - 22/04/2020**

Depositante: **BIONTECH SE (DE)**

Título: **VACINA PARA O CORONAVÍRUS**

**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 14 e 15), por sua advogada (anexo 16);

**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 17 e 18), por sua advogada (anexo 19);

**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 20 e 21), por sua advogada (anexo 22);

**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 23 e 24), por sua advogada (anexo 25);

**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 26 e 27), por sua advogada (anexo 28);

**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 29 e 30), por sua advogada (anexo 31);

**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 32 e 33), por sua advogada (anexo 34);

**ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA - ABRASCO**, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob nº 00.665.448/0001-24, com sede à Avenida Brasil, nº 4365 - Campus da Fundação Oswaldo Cruz, Manguinhos, Rio de Janeiro - RJ, na pessoa de seu representante legal nos termos de seu Estatuto Social (anexos 35 e 36), por seu advogado (anexo 37);

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 **BR112022019781-0**, 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 apresentação do pedido nacional de invenção pela depositante protocolada sob nº 870220089561 em 30/09/2022, dando entrada na fase nacional do pedido PCT/EP2021/059947 depositado em 16/04/2021, publicada pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) por meio da RPI nº 2710 de 13/12/2022 sob nº de pedido **BR112022019781-0** (doravante mencionado como BR781).

A presente subsidiante, verificando que o teor do pedido de patente apresentado pela depositante apresenta falhas de patenteabilidade, utiliza-se da permissão dada pelo artigo 31 da LPI<sup>1</sup> e vem perante V. S<sup>as</sup>. 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 30/2013<sup>2</sup>.

#### **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

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.].

patente, como será detalhado abaixo, é de extrema importância para saúde pública brasileira, uma vez que se trata de **vacina para o coronavírus**.

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](http://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](http://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](http://www.deolhonaspateentes.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/>.

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 **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/>.

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 **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](http://www.fenafar.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 **Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco)** foi criada em 1979, com o objetivo de atuar como mecanismo de apoio e articulação entre os centros de treinamento, ensino e pesquisa em Saúde Coletiva para fortalecimento das entidades e ampliação do diálogo com a comunidade técnico-científica, os serviços de saúde, as organizações governamentais e não governamentais e a sociedade civil. Teve forte participação na 8ª Conferência Nacional de Saúde e estabeleceu uma postura intransigente de defesa do SUS. A Associação apoia e desenvolve projetos, seminários, oficinas e congressos. A Abrasco participou e segue presente em espaços de representação social, como o Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional (Consea), Conselho Nacional dos Direitos da Mulher (CNDM), e fóruns de Ciência e Tecnologia, para formulação e monitoramento das políticas públicas de saúde, de educação e de ciência e tecnologia. Mais informações em: <https://abrasco.org.br/sobre-a-abrasco/>.

A Lei nº. 9.279/1996 (LPI) estabelece que terceiros interessados podem enviar informações para subsidiar o exame de pedidos de patentes.

Art. 31. Publicado o pedido de patente e até o final do exame, será facultada a apresentação, pelos interessados, de documentos e informações para subsidiarem o exame. Parágrafo único. O exame não será iniciado antes de decorridos 60 (sessenta) dias da publicação do pedido.



As organizações proponentes possuem amplo interesse e legitimidade para atuarem como interessadas no pedido de patente **BR112022019781-0**, ora em análise, diante de suas trajetórias e missões sociais apresentadas acima.

## 2. DA MATÉRIA REIVINDICADA NO PEDIDO BR112022019781-0

Tendo como base o pedido de patente publicado em 13/12/2022 por meio da RPI 2710, o BR781 apresenta um amplo escopo de reivindicações, transcrito abaixo para pronta referência:

1. Composição **caracterizada pelo** fato de que compreende uma molécula de RNA que compreende uma sequência de nucleotídeos que codifica um polipeptídeo compreendendo uma proteína S de SARS-CoV-2, uma variante imunogênica da mesma, ou um fragmento imunogênico da proteína S de SARS-CoV-2 ou a variante imunogênica da mesma.
2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de que a composição é uma composição farmacêutica, uma preparação médica e/ou uma vacina.
3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizada pelo** fato de que a molécula de RNA:
  - (a) é formulada em uma nanopartícula lipídica (LNP), e/ou
  - (b) compreende um ou mais nucleotídeos modificados.
4. Molécula de RNA **caracterizada pelo** fato de que compreende uma sequência de nucleotídeos que codifica um polipeptídeo compreendendo uma proteína S de SARS-CoV-2, uma variante imunogênica da mesma ou um fragmento imunogênico da proteína S de SARS-CoV-2 ou a variante imunogênica da mesma.
5. Molécula de RNA, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada pelo** fato de que a molécula de RNA compreende um ou mais nucleotídeos modificados.
6. Molécula de DNA **caracterizada pelo** fato de que compreende uma sequência de nucleotídeos que codifica uma molécula de RNA compreendendo uma sequência de nucleotídeos que codifica um polipeptídeo compreendendo uma proteína S de SARS-CoV-2, uma variante imunogênica da mesma ou um fragmento imunogênico da proteína S de SARS-CoV-2 ou a sua variante imunogênica.
7. Mistura de reação in vitro **caracterizada pelo** fato de que compreende uma molécula de DNA compreendendo uma sequência de nucleotídeos que codifica uma molécula de RNA compreendendo uma sequência de nucleotídeos que codifica um polipeptídeo compreendendo uma proteína S de SARS-CoV-2, uma variante imunogênica da mesma ou um fragmento imunogênico do SARS-CoV-2. Proteína CoV-2 S ou sua variante imunogênica.
8. Método de fabricação de uma molécula de RNA, **caracterizado pelo** fato de que o método compreende a transcrição de uma molécula de DNA compreendendo uma sequência de nucleotídeos que codifica uma molécula de RNA compreendendo uma sequência de nucleotídeos que codifica um polipeptídeo compreendendo uma proteína S de SARS-CoV-2, uma variante imunogênica da mesma, ou um fragmento imunogênico da proteína S do SARS-CoV-2 ou sua variante imunogênica.
9. Uso de uma molécula de RNA **caracterizado pelo** fato de que é na fabricação de um medicamento para induzir uma resposta imune contra um coronavírus, em que a molécula de RNA compreende uma sequência de nucleotídeos que codifica um polipeptídeo compreendendo uma proteína S de SARS-CoV-2, uma variante imunogênica da mesma ou um fragmento imunogênico da proteína S do SARS-CoV-2 ou sua variante imunogênica.
10. Composição **caracterizada pelo** fato de que compreende uma molécula de RNA, em que a referida molécula de RNA compreende, na direção de 5' para 3':
  - (i) uma 5' UTR que compreende uma alfa-globina 5'-UTR humana;
  - (ii) uma sequência de nucleotídeos que:
    - (a) inclui uma uridina modificada no lugar de cada uridina; e
    - (b) codifica um polipeptídeo Spike (S) de SARS-CoV-2 que é estabilizado em uma confirmação pré-

fusão; e

(iii) uma 3'-UTR que compreende uma primeira sequência do intensificador amino-terminal do RNA mensageiro dividido (AES) e uma segunda sequência do RNA ribossômico 12S codificado mitocondrialmente.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada pelo** fato de que o polipeptídeo S é estabilizado na confirmação de pré-fusão por pelo menos uma substituição de prolina na(s) posição(ões) correspondente(s) à(s) posição(ões) 986 e/ou 987 na SEQ ID NO: 7

12. Composição, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, **caracterizada pelo** fato de que o RNA compreende um 5'-cap que compreende  $m_2^{7,3'-O}Gppp(m_1^{2'-O})ApG$ .

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, **caracterizada pelo** fato de que a 5'-UTR compreende: (i) SEQ ID NO: 12 e (ii) uma uridina modificada no lugar de cada uridina.

14. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 13, **caracterizada pelo** fato de que a 3'-UTR compreende: (i) SEQ ID NO: 13 e (ii) uma uridina modificada no lugar de cada uridina.

15. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 14, **caracterizada pelo** fato de que a molécula de RNA compreende ainda uma sequência poliA compreendendo 30 nucleotídeos de adenina seguidos por 70 nucleotídeos de adenina, e, em que os 30 nucleotídeos de adenina e os 70 nucleotídeos de adenina são separados por uma sequência ligante.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizada pelo** fato de que a sequência poliA compreende: (i) SEQ ID NO: 14 e (ii) uma uridina modificada no lugar de cada uridina.

17. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 16, **caracterizada pelo** fato de que a uridina modificada é N1-metil-pseudouridina.

18. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 17, **caracterizada pelo** fato de que a sequência de nucleotídeos de (ii) é determinado que seu conteúdo G/C é cerca de 55% maior que a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 2.

19. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 18, **caracterizada pelo** fato de que a molécula de RNA é formulada em uma nanopartícula lipídica compreendendo:

(i) um lipídeo cationicamente ionizável;

(ii) um esteroide;

(iii) um lipídeo neutro; e

(iv) um lipídeo conjugado com polímero.

20. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 19, **caracterizada pelo** fato de que compreende ainda pelo menos um sal e/ou um crioprotetor.

21. Composição, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizada pelo** fato de que o crioprotetor compreende sacarose.

22. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 21, **caracterizada pelo** fato de que a composição é formulada para administração intramuscular.

23. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 22, **caracterizada pelo** fato de que a molécula de RNA está presente na composição em uma quantidade de cerca de 3 µg por dose, cerca de 10 µg por dose ou cerca de 30 µg por dose.

24. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **caracterizada pelo** fato de que a composição é uma composição farmacêutica.

25. Uso de uma composição compreendendo uma molécula de RNA **caracterizado pelo** fato de que é para fabricação de um medicamento para induzir uma resposta imune contra um coronavírus em um sujeito, em que a referida molécula de RNA compreende, na direção de 5' para 3':

(i) uma 5'-UTR que compreende uma alfa-globina 5'-UTR humana;

(ii) uma sequência de nucleotídeos que:

(a) inclui uma uridina modificada no lugar de cada uridina; e

(b) codifica um polipeptídeo Spike (S) de SARS-CoV-2 que se estabilizou em uma confirmação pré-

fusão; e

(iii) uma 3'-UTR que compreende uma primeira sequência do intensificador amino-terminal do RNA mensageiro dividido (AES) e uma segunda sequência do RNA ribossômico 12S codificado mitocondrialmente.

26. Uso, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado pelo** fato de que a proteína S é estabilizada na confirmação de pré-fusão por pelo menos uma substituição de prolina na(s) posição(ões) correspondente(s) à(s) posição(ões) 986 e/ou 987 na SEQ ID NO: 7.

27. Uso, de acordo com a reivindicação 25 ou 26, **caracterizado pelo** fato de que a uridina modificada



é N1-metil-pseudouridina.

28. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 27, **caracterizado pelo** fato de que ao sujeito é administrada mais de uma dose do medicamento.

29. Uso, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado pelo** fato de que mais de uma dose compreende uma primeira dose e pelo menos uma segunda dose, e em que a segunda dose é administrada cerca de 21 dias após a primeira dose.

30. Uso, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado pelo** fato de que mais de uma dose compreende uma primeira dose, uma segunda dose e pelo menos uma dose subsequente, em que a dose subsequente é administrada pelo menos cerca de 3 meses após a administração da segunda dose.

31. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 30, **caracterizado pelo** fato de que o medicamento é formulado para fornecer uma dose de cerca de 1 µg a cerca de 100 µg da molécula de RNA.

32. Uso, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizado pelo** fato de que o medicamento é formulado para fornecer uma dose de cerca de 3 µg a cerca de 30 µg da molécula de RNA.

33. Uso, de acordo com a reivindicação 32, **caracterizado pelo** fato de que o medicamento é formulado para fornecer uma dose de cerca de 3 µg, cerca de 10 µg ou cerca de 30 µg da molécula de RNA.

34. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 33, **caracterizado pelo** fato de que o medicamento é formulado para administração intramuscular.

35. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 34, **caracterizado pelo** fato de que o medicamento compreende ainda uma segunda vacina.

36. Uso, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizado pelo** fato de que a segunda vacina é uma vacina contra influenza.

37. Método de fabricação da composição, conforme definido pela reivindicação 10, **caracterizado pelo** fato de que compreende a combinação da molécula de RNA com um lipídeo catiônica e ionizável, um esteroide, um lipídeo neutro e um lipídeo conjugado com polímero para formar nanopartículas lipídicas que encapsulam a molécula de RNA.

Neste atual QR do pedido BR781 há oito reivindicações independentes (1, 4, 6, 7, 8, 9, 10 e 25), são reivindicados: uma molécula de RNA (ou DNA), composição farmacêutica, processo de fabricação da composição, uso e “mistura de reação *in vitro*”. Como pode ser verificado no Quadro 1, há demasiados elementos reivindicados.

Quadro 1: Resumo dos tipos de reivindicações do pedido de patente BR781.

| TIPO DE PROTEÇÃO                  | REIVINDICAÇÕES | DETALHES   |
|-----------------------------------|----------------|--|
| Composição                        | 1 a 3          | Composição que compreende um RNA, que codifica um polipeptídeo de uma proteína S de SARS-CoV-2, uma variante imunogênica ou um fragmento, formulada em uma nanopartícula lipídica e compreende nucleotídeos modificados. |
| Molécula de RNA                   | 4 a 5          | Molécula de RNA que codifica um polipeptídeo de uma proteína S de SARS-CoV-2, uma variante imunogênica ou um fragmento.  |
| Molécula de DNA                   | 6              | Molécula de DNA, que codifica um polipeptídeo de uma proteína S de SARS-CoV-2, uma variante imunogênica ou um fragmento.   |
| Mistura de reação <i>in vitro</i> | 7              | Mistura de reação que compreende como único componente uma molécula de DNA que codifica uma molécula de RNA que codifica um polipeptídeo de uma  |

|   |         |  |
|---|---------|--|
|   |         | proteína S de SARS-CoV-2, uma variante imunogênica ou um fragmento.  |
| Processo de fabricação de uma molécula de RNA | 8       | Processo de fabricação de uma molécula de RNA caracterizado pela transcrição de uma molécula de DNA.   |
| Uso   | 9       | Uso de uma composição para induzir resposta imune em um sujeito  |
| Composição                                    | 10 a 24 | Composição que compreende um RNA que compreende <b>modificadores em 5'-UTR e 3'-UTR</b> e uma sequência de nucleotídeos de uma <b>proteína S de SARS-CoV-2 estabilizada na conformação pré-fusão</b> , formulada em uma nanopartícula lipídica para administração intramuscular.   |
| Uso   | 25 a 36 | Uso de uma composição para induzir resposta imune em um sujeito<br><u>Reivindicação independente 25 e dependentes 26-27: aspectos da sequência do RNA</u><br><u>Reivindicações dependentes 28-30 e 34: regime de administração</u><br><u>Reivindicações dependentes 31-33: dosagem da composição</u><br><u>Reivindicações dependentes 35-36: combinação com outra vacina</u> |
| Processo de fabricação da composição          | 37      | Processo de fabricação da composição caracterizado por misturar uma molécula de RNA com lipídeos.  |

### 3. DA IMPORTÂNCIA DO ACESSO À SAÚDE

O pedido de patente BR781 é relacionado com a vacina de Covid-19, comercializada pela parceria entre Pfizer e BioNTech. O produto será doravante mencionado como “vacina BioNTech”. Essa vacina para Covid-19 teve as primeiras aprovações para uso emergencial em dezembro 2020 pela agência *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>3</sup> nos Estados Unidos e pela agência *European Medicines Agency* (EMA) na Europa. No Brasil, o produto está registrado com a marca Comirnaty® desde 23/02/2021 (registro número 121100481).

A vacina BioNTech é baseada na plataforma vacinal de mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNP). Abaixo estão listados os três principais elementos do produto (Figura 1):

- **sequência de mRNA e suas modificações:** inclui a sequência que codifica a proteína Spike de SARS-CoV-2 e modificações específicas que geram estabilização e outros efeitos técnicos.

<sup>3</sup> Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/comirnaty>.

- **Nanopartículas lipídicas (LNP) como sistema de entrega do mRNA:** envolve uma combinação de quatro tipos de lipídios: catiônico, peguilado, colesterol e não iônicos.
- **Excipientes para a formulação injetável:** envolve todos os insumos não ativos necessários para obter o produto final para administração, carregando o mRNA encapsulado pelas LNP.

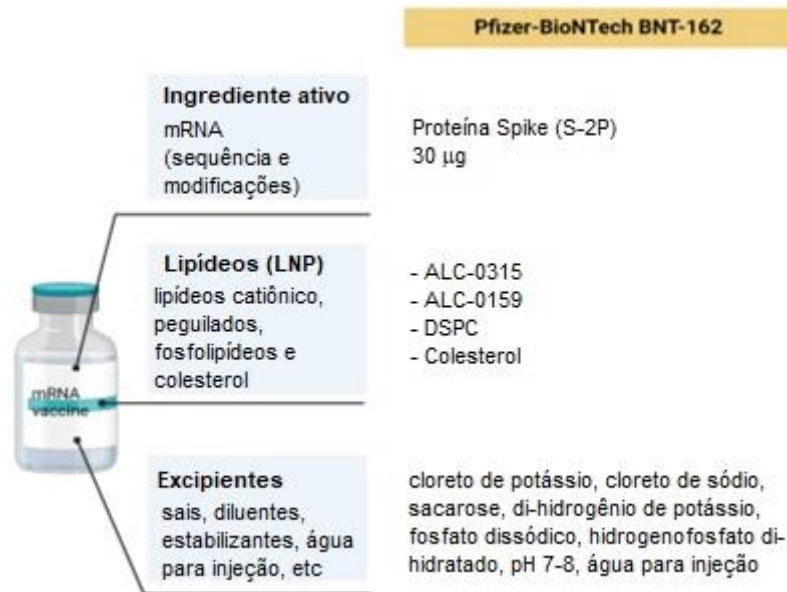


Figura 1: Diferentes componentes da vacina da BioNTech e detalhe dos ingredientes relacionados para elemento do produto.

O produto destina-se a evitar ou prevenir infecções pelo coronavírus SARS-CoV-2. Em particular, a matéria pleiteada no BR781 refere-se a uso e agentes para vacinação e indução de resposta imune específica contra antígenos de coronavírus tal como resposta humoral e/ou celular. Esses usos e agentes são, em particular, úteis para a prevenção ou tratamento de infecção pelo coronavírus SARS-Cov-2.

O pedido BR781 refere-se a usos que compreendem a administração a um sujeito de composições contendo RNA que codifica a proteína Spike (proteína S) de SARS-CoV-2, ou fragmentos dessa proteína, para induzir no sujeito uma resposta imune contra o coronavírus. A administração da vacina de RNA que codifica o antígeno em questão pode fornecer, após a expressão do RNA por células-alvo apropriadas, proteína antigênica capaz de induzir no sujeito resposta imune específica contra o agente causador da doença.

Segundo orientação publicada no site da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical<sup>4</sup>, em conformidade com recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) publicada em 28 de março de 2023, a vacinação contra a Covid-19 deverá

<sup>4</sup> Disponível em: <https://sbmt.org.br/covid-19-oms-atualiza-recomendacoes-para-dose-de-reforco/>

continuar mesmo após o fim do estado de emergência<sup>5</sup>. As novas recomendações são de vacinação anual ou semestral para os grupos de alto risco, que inclui idosos, adultos com comorbidades, crianças, gestantes e profissionais de saúde.

Atualmente, as vacinas contra Covid-19, incluindo a comercializada pela BioNTech/Pfizer, cuja composição inclui mRNA e LNP, são distribuídas exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Levando em conta a própria razão da existência do sistema de patentes, o papel do INPI é central e importantíssimo para a garantia de direitos sociais. O artigo 5º da Constituição Federal de 1988, dispõe que:

XXIX - a lei assegurará aos autores de inventos industriais **privilégio** temporário para sua utilização, bem como proteção às criações industriais, à propriedade das marcas, aos nomes de empresas e a outros signos distintivos, **tendo em vista o interesse social e o desenvolvimento tecnológico e econômico do País** (grifos nossos)

Uma vez que a concessão de uma patente é um privilégio, outorgado pelo Estado, que visa estimular o desenvolvimento tecnológico dentro de um contexto geral de interesse social, a concessão de uma patente deve ser embasada em fortes argumentos técnicos e indubitável patenteabilidade, além de respeitar a exigência legal de suficiência descritiva. Caso contrário, não há respaldo para concessão de privilégios pelo Estado.

Em um país com enorme desigualdade social e diversas dificuldades de acesso aos serviços e tecnologias de saúde, especialmente para a população mais vulnerável ao agravamento da doença, o papel do INPI se torna ainda mais importante. A garantia de liberdade de operação para tecnologias descritas no estado da técnica, de forma literal ou por inferência lógica, é um passo importante na garantia de tecnologias de saúde para o atendimento integral à saúde da população pelo SUS, assim como para o equilíbrio dos gastos públicos.

Neste contexto, a requerente passa a demonstrar suas razões para defender o indeferimento do pedido BR781, por não atender às disposições da LPI.

#### **4. DA MATÉRIA NÃO CONSIDERADA INVENÇÃO (reivindicações 1, 2, 4, 6-9 e 25-36)**

As reivindicações 1, 2, 4 e 6-9 estão pleiteando proteção ao RNA (ou DNA) que codifica uma proteína do vírus SARS-CoV-2 ou sua transcrição, sem qualquer modificação humana, ou seja, tal qual ocorre na natureza.

---

<sup>5</sup> Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/oms-declara-fim-da-emergencia-de-saude-publica-de-importancia-internacional-referente-a-covid-19>



Quanto a isso, o artigo 10 da LPI dispõe:

Art. 10. **Não se considera invenção** nem modelo de utilidade:  
VIII - técnicas e métodos operatórios ou cirúrgicos, bem como **métodos terapêuticos** ou de diagnóstico, **para aplicação no corpo humano ou animal**; e  
IX - **o todo ou parte de seres vivos naturais** e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, **inclusive o genoma** ou germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais. (grifos nossos)

Cabe salientar que a Instrução Normativa INPI PR nº 118, de 12 de novembro de 2020, que institui a nova versão das diretrizes de exame de pedidos de patente na área de biotecnologia, inclui como material biológico encontrado na natureza moléculas sintéticas idênticas ou indistinguíveis de suas contrapartes naturais<sup>6</sup>.

Tendo em vista que composições que contêm um único ingrediente protegem o ingrediente *per se*, e que as reivindicações 1, 2, 4 e 6 a 9 do BR781 estão pleiteando proteção ao RNA tal qual ocorre na natureza, a matéria não é considerada invenção nos termos do artigo 10, inciso IX da LPI.

As reivindicações 9 e 25 a 36 sobre o uso de uma molécula de RNA ou uma composição (...) para induzir uma resposta imune contra um coronavírus (...), referem-se a um método terapêutico para induzir uma resposta imune contra um coronavírus SARS-CoV-2 em um sujeito.

Conforme a Resolução nº 169, de 15 de julho de 2016, que Institui as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente:

1.27 Métodos terapêuticos são aqueles que visam à cura e/ou a prevenção de uma doença ou disfunção do corpo humano ou animal.

Sendo assim, as reivindicações 9 e 25 a 36, como métodos terapêuticos, não são consideradas invenção e não podem ser aceitas por infringir o artigo 10, inciso VIII da LPI.

**Portanto, as reivindicações 1, 2, 4, 6-9 e 25-36 não podem ser consideradas invenção, em nítida infração ao artigo 10 da LPI, por isso, o pedido BR781 deve ser indeferido.**

---

<sup>6</sup> IN118/20 item 4.1 “materiais biológicos encontrados na natureza” englobam o todo ou parte de seres vivos naturais, além de extratos, lipídeos, carboidratos, proteínas, DNA, RNA, encontrados na natureza ou ainda que dela isolados, e partes ou fragmentos dos mesmos, assim como, qualquer substância produzida a partir de sistemas biológicos, por exemplo hormônios e outras moléculas secretadas, vírus ou príons. Vale salientar que moléculas sintéticas idênticas ou indistinguíveis de suas contrapartes naturais também estão enquadradas nessa definição;

## **5. DA FALTA DE CLAREZA, PRECISÃO E SUFICIÊNCIA DESCRITIVA (reivindicações 1 a 37)**

As reivindicações do presente pedido de patente definem uma sequência de RNA (ou DNA) unicamente por características não claramente definidas, como a codificação de uma sequência de aminoácidos não especificamente definida (reivindicações 1, 3-10 e 25); pela presença de modificações não especificamente definidas, tais como “um nucleotídeo modificado” (reivindicações 3 e 5) ou “uridina modificada” (reivindicações 10, 13, 14, 16 e 25); pelo teor aumentado aproximado de certos nucleotídeos (reivindicação 18); e pela presença de outros elementos que não estão claramente definidos.

Sobre a clareza e precisão do objeto de proteção, o artigo 25 da LPI dispõe que:

Art. 25. As reivindicações deverão ser fundamentadas no relatório descritivo, caracterizando as particularidades do pedido e **definindo, de modo claro e preciso, a matéria objeto da proteção.** (grifo nosso)

Conforme o item 6.1 da Instrução Normativa nº 118/2020, para garantir a clareza e precisão da matéria pleiteada, o quadro reivindicatório deverá se referir às sequências biológicas por sua SEQ ID correspondente. É especificado ainda que um DNA ou RNA deve ser definido por sua sequência de nucleotídeos, não sendo aceita a definição de ácidos nucleicos pela proteína codificada.

Dessa forma, as reivindicações 1, 3-10, 13, 14, 16, 18 e 25, assim como suas dependentes, não estão suficientemente descritas e falham em atender o disposto no artigo 25 da LPI.

Além disso, as reivindicações 1, 4, 6-9 e 18 apresentam termos imprecisos como “ou um fragmento”, “uma variante imunogênica” e “cerca de”.

Conforme a Instrução Normativa nº 118/2020, a reivindicação de fragmentos abrange inúmeras sequências, não podendo ser aceita por falta de clareza<sup>7</sup>, não atendendo o disposto no artigo 25 da LPI.

Ademais, como não foi especificado no relatório descritivo os locais das sequências onde poderiam ocorrer modificações e carece de informações suficientes

---

<sup>7</sup> IN118/2020 “[103] Deve-se dispensar especial atenção na análise de reivindicações envolvendo “fragmentos de sequências”, ainda que tais sequências estejam inseridas no pedido. Tal consideração se deve ao fato de que a definição de “fragmentos” de uma dita sequência inclui toda e qualquer subdivisão da sequência apresentada, resultando em um número indefinido de possíveis fragmentos, que não apresentam qualquer função/relação com a matéria descrita no pedido.”

que permitam a reprodução de todas as inúmeras sequências abrangidas, as reivindicações também estão em desacordo com o artigo 24 da LPI.

As reivindicações 2, 22-24 e 28-36 referem-se a composições ou uso, que almejam proteger composição farmacêutica/vacina, para administração intramuscular, em determinadas dosagens, em determinados regimes posológicos e em combinação com outras vacinas.

Contudo, essa forma de reivindicação causa indefinição quanto à matéria protegida<sup>8</sup>, e tampouco as reivindicações independentes definem com clareza os componentes reivindicados, estando em desacordo com o artigo 25 da LPI.

**Portanto, as reivindicações 1-10, 13, 14, 16, 18, 22-25 e 28-36 não apresentam clareza, precisão e suficiência descritiva, em nítida infração ao artigo 25 da LPI. Adicionalmente, as reivindicações 1, 4 e 6-9 e 18 também não atendem ao disposto no artigo 24 da LPI, por isso, o pedido BR781 deve ser indeferido.**

## 6. DO ESTADO DA TÉCNICA

Para a avaliação de patenteabilidade da matéria do pedido BR781, a requerente apresenta os seguintes documentos do estado da técnica para a discussão:

**D1: WO2017070626. Respiratory virus vaccines. Datas de Prioridade: 22/10/2015 e 28/10/2015. Data de depósito internacional: 21/10/2016. Depositante: ModernaTX. Data de Publicação: 27/04/2017.**

Esse pedido de patente revela vacinas de RNA de vírus respiratório, e em especial vacinas de betacoronavírus, incluindo algumas usando a proteína Spike ou seus fragmentos como antígeno. As sequências de mRNA são códons otimizadas e apresentam nucleotídeos modificados (pseudouridina). As moléculas de RNA são veiculadas em formulações de nanopartículas lipídicas contendo lipídeos catiônicos, um lipídeo modificado por PEG lipídio, um esteroide e um lipídio não catiônico.

**D2: Hodgson J. The pandemic pipeline. Nat Biotechnol, 38 (5): 523-532, 2020. doi: 10.1038/d41587-020-00005-z. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41587-020-00005-z>. Data de publicação: 20/03/2020.**

Este artigo é uma revisão de diferentes abordagens de empresas para acelerar

---

<sup>8</sup> Resolução 169/2016, itens 7.8 a 7.10.



o desenvolvimento de medicamentos e vacinas experimentais para o Covid-19, especificamente divulga características de vacinas de RNA contra SARS-CoV-2.

**D3: WO2007024708. RNA containing modified nucleosides and methods of use thereof. Data de prioridade: 23/08/2005. Depositante: The Trustees of the University of Pennsylvania. Data de publicação: 01/03/2017.**

Esse pedido de patente descreve RNA, oligorribonucleotídeos e moléculas de polirribonucleotídeos compreendendo pseudouridina (incluindo m1Ψ ou 1-metilpseudouridina) ou um nucleotídeo modificado, vetores para terapia gênica compreendendo tais nucleotídeos modificados, processos de síntese, e processos para substituição gênica, terapia gênica, silenciamento da transcrição gênica e soluções para entrega de proteínas *in vivo*.

**D4: WO2004099440. Methods and compositions for detecting SARS virus. Data de prioridade: 09/05/2003. Depositante: Capital Biochip Company. Data de publicação: 18/11/2009.**

Esse pedido de patente descreve sondas de RNA capazes de identificar um coronavírus. São descritas sondas de RNA para várias proteínas de SARS-CoV, inclusive a proteínas S, as quais têm nucleotídeos modificados como a N1-metil-pseudouridina, a 5-metiluridina, dentre outras.

**D5: Sahin U, Karikó K, Türeci O. mRNA-based therapeutics: developing a new class of drugs. Nature reviews drug discovery, 13: 759-780, 2014. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd4278>. Data de publicação: 19/09/2014.**

Este artigo de revisão fornece a cronologia e a evidência das características do mRNA, e suas respectivas funções, tal como inclusão de 5'cap, 5'UTR, 3'UTR e cauda poli(A).

**D6: WO2018160540. Therapeutic RNA. Datas de prioridade: 28/02/2017, 23/08/2017 e 12/12/2017. Depositante: Sanofi. Data de publicação: 07/09/2018.**

Este pedido de patente revela o tratamento terapêutico para HIV e alguns tipos de câncer com tecnologia de mRNA. Esse documento ensina as vantagens técnicas de algumas modificações da estrutura do mRNA para uso farmacêutico, por exemplo, o uso de sequência 5'UTR.

**D7: WO2020041655. Therapeutic RNA for solid tumor cancers. Datas de Prioridade: 24/08/2018 (EUA) e 24/01/2019 (EP). Depositante: Sanofi e BioNTech RNA Pharmaceuticals GMBH. Data de publicação: 23/08/2019.**

Este pedido de patente revela composições médicas compreendendo diferentes moléculas de RNA para tratar tumores sólidos. Particularmente, são





antecipadas características técnicas de RNA para uso farmacêutico, por exemplo sequência 3'UTR.

**D8: WO2018081318. Prefusion coronavirus spike proteins and their use. Data de prioridade: 25/10/2016. Depositante: The USA, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services; Trustees of Dartmouth College; the Scripps Research Institute. Data de publicação: 03/05/2018.**

Esse pedido de patente revela trímeros do ectodomínio de uma proteína Spike de coronavírus recombinante, compreendendo protômeros com uma ou mais substituições por prolina que estabilizam o trímero da proteína S na conformação de pré-fusão; moléculas de ácido nucleico que codificam essas proteínas e seu uso no tratamento ou prevenção de uma infecção por coronavírus. Além disso, são reveladas sequências com mutações no sítio de clivagem S, assim como domínios conformacionais.

**D9: Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Estrutura Cryo- EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science, 367 (6483): 1260-1263, 2020. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abb2507>. Data de publicação: 19/02/2020.**

Neste artigo, os autores determinaram a estrutura do trímero da proteína S do 2019-nCoV na conformação de pré-fusão por crio-microscopia eletrônica com resolução a 3,5 angstrom, ensinando que a mutação com duas prolinas (2P *approach*) na porção S2 carbono terminal é capaz de estabilizar a Spike em uma conformação pré-fusão metaestável.

**D10: EP3590949. Ribonucleic acids containing N1-methyl-pseudouracils and uses thereof. Data de prioridade: 01/10/2010. Depositante: Modernatx INC. Data de publicação: 08/01/2020.**

Essa é uma patente que se refere à obtenção de moléculas de ácido ribonucleico contendo N1-metilpseudouridina. No relatório descritivo são descritos os efeitos técnicos do uso da uridina modificada, principalmente a redução da imunogenicidade, desejável principalmente quando o ácido ribonucleico se destina à aplicação no corpo humano.

**D11: Courel M, Clément Y, Bossevain C, Foretek D, Cruchez OV, Yi Z, Bénard M, Benassy MN, Kress M, Vindry C, Ernoult-Lange M, Antoniewski C, Morillon A, Brest P, Hubstenberger A, Crollius HR, Standart N, Weil D. GC content shapes mRNA storage and decay in human cells. eLife, 8:e49708, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.7554/eLife.49708>. Data de publicação: 19/12/2019.**

Este artigo ensina como a meia vida de moléculas de RNA podem ser



modificadas pela modulação do conteúdo dos nucleotídeos guanina e citosina em comparação ao conteúdo de adenina e uracila.

**D12: Shier WT, Olsen SG. Isotonic sucrose improves cryopreservation of cultured mammalian cells. In Vitro Cell Dev Biol – Animal, 31: 336-337, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF02634280>. Data de publicação: 05/1995.**

Esse é um artigo sobre a capacidade da sacarose (em inglês *sucrose*) promover a criopreservação de células.

**D13: Ball RL, Bajaj P, Whitehead KA. Achieving long-term stability of lipid nanoparticles: examining the effect of pH, temperature, and lyophilization. Int J Nanomedicine, 12: 305-315, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IJN.S123062>. Data de publicação: 30/12/2016.**

Este artigo é um estudo dos fatores que podem promover estabilidade de nanopartículas lipídicas contendo RNA quando expostas ao frio extremo, por exemplo -80°C. Dentre as possibilidades, a inclusão de sacarose na formulação se mostrou capaz de criopreservar as nanopartículas assim como o RNA encapsulado.

O estado da técnica inclui diversas referências e ensinamentos sobre vacinas de mRNA encapsulado em partículas a base de lipídios, como nanopartículas lipídicas (LNP). Estão incluídas abordagens sobre problemas técnicos e suas soluções para o desenvolvimento adequado de LNP e mRNA com características específicas.

### **Características do mRNA como uma tecnologia para vacinação descrita no estado da técnica na data de prioridade do BR781**

O princípio central por trás do uso do mRNA como uma tecnologia para vacinação é entregar a proteína ou o peptídeo transcrito no citoplasma da célula hospedeira, onde a expressão ocorre por meio do maquinário celular próprio e gera várias cópias da(s) proteína(s) codificada(s)<sup>9</sup>.

O mRNA sintético para terapia é projetado seguindo o modelo de mRNA eucariótico, uma vez que será usado o maquinário celular próprio do ser humano. A estrutura geralmente inclui um componente 5'cap, as regiões não traduzidas 5' e 3' (5'UTR e 3'UTR), um *open reading frame* (ORF) - a porção que codifica a proteína de interesse e a uma cauda poli(A). Esses elementos, que afetam a farmacocinética e a

---

<sup>9</sup> Jackson NAC et al. O promessa de mRNA vacinas: a biotecnologia e industrial perspectiva. Vacinas 5(11), 2020

imunogenicidade do mRNA, bem como as estratégias por suas modificações<sup>10</sup>, estão resumidos na Figura 2.

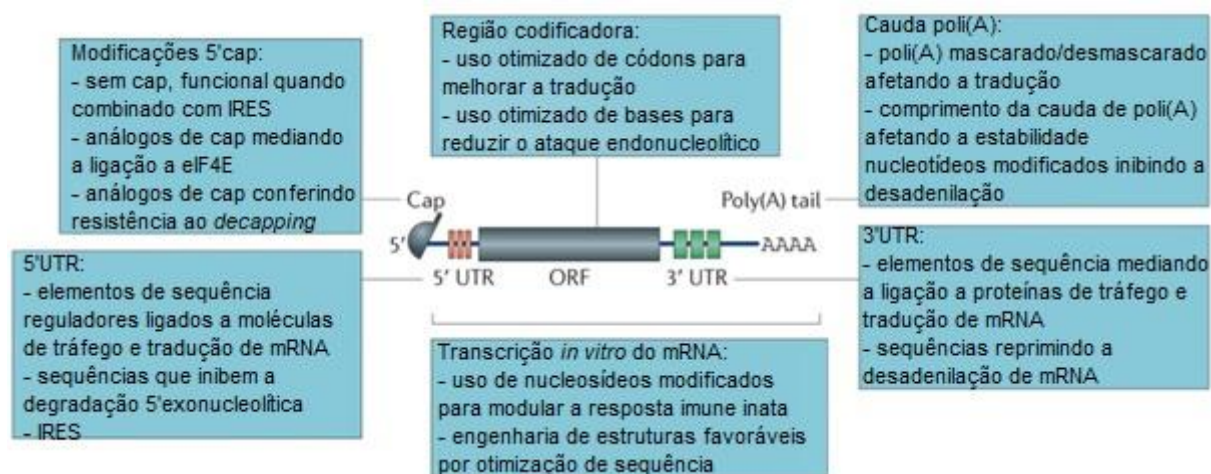


Figura 2: Elementos principais de mRNA e estratégias para modificações. Fonte: Adaptado de Sahin *et al*, 2014<sup>9</sup>.

## Modificações do mRNA

A incorporação de nucleotídeos modificados em mRNA é uma estratégia bem comprovada para reduzir a imunogenicidade contra o próprio mRNA administrado, enquanto aumenta também a eficiência de tradução. Karikó *et al* (2005<sup>11</sup>; 2008<sup>12</sup>) demonstraram que a substituição da uridina por pseudouridina ( $\Psi$ ), um nucleotídeo modificado de ocorrência natural, melhorou a capacidade de tradução, aumentou a estabilidade biológica e reduziu a imunogenicidade.

## Regiões não traduzidas (UTR, do inglês *untranslated regions*)

Outra estratégia bem estabelecida para otimizar a tradução e estabilidade de mRNA é a incorporação de regiões UTR 5' e 3', contendo elementos de regulação que têm conhecida capacidade de modular a tradução e estabilidade de mRNA endógeno<sup>13</sup>. Por exemplo, muitos mRNA com conhecida capacidade de transcrição *in vitro* contêm 3'UTR de  $\alpha$  e  $\beta$  globina, que têm vários elementos que aumentam a estabilidade e tradução de mRNA<sup>14</sup>.

<sup>10</sup> Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics - developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discovery*, 13: 759-780, 2014.

<sup>11</sup> Kariko K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*, 23: 165-17, 2005.

<sup>12</sup> Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, Weissman D. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther*, 16(11): 1833-1840, 2008. doi: 10.1038/mt.2008.200. Epub 2008 Sep 16. PMID: 18797453; PMCID: PMC2775451.

<sup>13</sup> Sahin *et al* (2014).

<sup>14</sup> Reviewed in Sahin *et al* (2014).

## **Cauda de adenosina - poli(A)**

A cauda poli(A) regula a tradução e a estabilidade do mRNA e pode ser adicionada ao mRNA a partir do próprio plasmídeo de DNA linear codificador ou como uma etapa apartada a ser realizada após a transcrição, caso no qual a cauda é adicionada ao mRNA por meio da polimerase recombinante<sup>15</sup>. O comprimento típico da cauda poli(A) é na faixa de 120 a 150 nucleotídeos<sup>16</sup>. A incorporação de cauda poli(A) em mRNA de uso farmacêutico é estabelecida no estado da técnica (D8).

## **Inserção de 5'cap**

A estrutura chamada de 5'cap é inserida no mRNA para a produção eficiente de proteínas de interesse. RNA mensageiro endógeno de células eucariotas tem 7-metilguanosina (m7G) cap ligado na porção 5' do mRNA durante a transcrição. Várias versões de 5'cap podem ser acrescentados ao mRNA, seja durante a transcrição ou após, quando se usa a enzima de *capping* ou incorporação por reação química. Existem três famílias de cap usualmente utilizadas: análogos de m7GpppG cap; análogos de cap antirreversos (ARCA, do inglês *antireverse cap analogs*), 3'-O-Me-m7GpppG e análogos de cap antirreversos modificados (revisado em **D12**).

## **O antígeno: a proteína Spike de SARS-CoV-2 e a abordagem 2P**

O vírus SARS-CoV-2 pertence ao gênero *Betacoronavirus*, da família *Coronaviridae*, como bem como o SARS-CoV e MERS-CoV<sup>17</sup>. Dessa forma, apesar do SARS-CoV-2 ser um vírus recém-emergido, o genoma deste vírus é consideravelmente semelhante ao de outros vírus bem conhecidos, o SARS-CoV e o MERS-CoV<sup>18</sup>.

A proteína S tem sido extensivamente estudada como o principal alvo para estimular uma resposta imune contra os coronavírus. Vacinas que adotam a proteína S foram desenvolvidas tanto para SARS-CoV quanto para MERS-CoV e foram testadas em modelos pré-clínicos, em que se observou resposta imune e efeito protetor, apontando a proteína S como uma proteína ideal para induzir a produção de anticorpos neutralizantes e imunidade protetora<sup>19</sup>.

Como parte do processo de fusão da proteína S do coronavírus à membrana e

<sup>15</sup> Revisado em Sahin *et al* (2014), Pardi *et al* (2018) e Weissman (2015).

<sup>16</sup> Weissman D. mRNA transcript therapy. *Expert Rev Vaccines*. 2015 Feb;14(2):265-81. doi: 10.1586/14760584.2015.973859. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25359562. (2014).

<sup>17</sup> Ba Abdullah MM, Hemida MG. Comparative analysis of the genome structure and organization of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) 2012 to 2019 revealing evidence for virus strain barcoding, zoonotic transmission, and selection pressure. *Reviews in Medical Virology*, 31(1), 1-12, 2021.

<sup>18</sup> Zhou P et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798): 270-273, 2020 Mar. Epub: 2020 Feb 3. Erratum in: *Nature*, 588(7836): E6, 2020 Dec. PMID: 32015507; PMCID: PMC7095418.

<sup>19</sup> Li J, Ulitzky L, Silberstein E, Taylor DR, Viscidi R. Immunogenicity and protection efficacy of monomeric and trimeric recombinant SARS coronavirus spike protein subunit vaccine candidates. *Viral Immunol*, 26(2): 126-32, 2013

posterior entrada nas células, a proteína transita de um estado de pré-fusão metaestável para um estado de pós-fusão altamente estável. A instabilidade do estado de pré-fusão foi solucionada por Pallesen *et al* (2017) com a abordagem 2P, ou seja, inserir uma mutação com dois resíduos de prolina (2P) para estabilizar as proteínas S de coronavírus na conformação pré-fusão. Conforme os ensinamentos, é necessária a inserção de dois resíduos de prolina de forma sequencial e em um ponto específico da proteína S<sup>20</sup>.

### **Sistemas nanoparticulados à base de lipídios para entrega de mRNA**

Além das características do mRNA e as modificações descritas no estado da técnica, para viabilizar seu uso com finalidade terapêutica ou preventiva, também se requer um eficiente sistema de entrega e carregamento. O mRNA exógeno além de ser uma molécula extremamente instável e suscetível à degradação por 5' exonucleases, também precisa penetrar a barreira lipídica da membrana celular para atingir o citoplasma e ser traduzido para proteína funcional. A carga negativa do mRNA causa repulsão eletrostática pela membrana celular, que também é aniônica<sup>21</sup>.

Entre as opções para entrega de mRNA, relata-se lipídios, materiais semelhantes a lipídios, polímeros e derivados de proteínas<sup>22</sup>. Sistemas à base de lipídios podem estar na forma de lipossomas, lipoplexos, nanoemulsões catiônicas (CNE), partículas plasmídeo-lipídio estabilizadas (SPLP) e, as mais comumente utilizadas, as nanopartículas lipídicas (LNP)<sup>23</sup>.

## **7. DA PATENTEABILIDADE**

O exame de mérito do pedido BR781 foi realizado por essa subsidiante para todas as reivindicações, mesmo aquelas que não são consideradas invenção, que

---

<sup>20</sup> Pallesen J, Wang N, Corbett KS, Wrapp D, Kirchdoerfer RN, Turner HL, Cottrell CA, Becker MM, Wang L, Shi W, Kong WP, Andres EL, Kettenbach AN, Denison MR, Chappell JD, Graham BS, Ward AB, McLellan JS. Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proc Natl Acad Sci USA*, 114(35): E7348-E7357, 2017. doi: 10.1073/pnas.1707304114. Epub: 2017 Aug 14.

<sup>21</sup> Houseley J, Tollervey D. The many pathways of RNA degradation. *Cell*, 136: 763-776, 2009.

<sup>22</sup> Hajj KA, Whitehead KA. Tools for translation: non-viral materials for therapeutic mRNA delivery. *Nat. Rev. Mater.*, 2: 17056, 2017. Xiong Q, Lee GY, Ding J, Li W, Shi J. Biomedical applications of mRNA nanomedicine. *Nano Res.*, 11: 5281-5309, 2018. Guan S, Rosenecker J. Nanotechnologies in delivery of mRNA therapeutics using nonviral vector-based delivery systems. *Gene Ther.* 133-143, 2017. Li B, Zhang X, Dong Y. Nanoscale platforms for messenger RNA delivery. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, 11: e1530, 2019. Kowalski, P. S., Rudra, A., Miao, L. & Anderson, D. G. Delivering the messenger: advances in technologies for therapeutic mRNA delivery. *Mol. Ther.*, 27: 710-728, 2019. Zhao W, Hou X, Vick OG, Dong Y. RNA delivery biomaterials for the treatment of genetic and rare diseases. *Biomaterials*, 217: 119291, 2019.

<sup>23</sup> Qin S et al. mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1): 166, 2022. Albertsen CH et al. The role of lipid components in lipid nanoparticles for vaccines and gene therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2022.

apresentam imprecisão e falta de clareza. No Quadro 2, está apresentado um resumo da discussão que é detalhada em seguida.

Quadro 2: Resumo dos critérios de patenteabilidade do pedido de patente BR781

|                     |     |                                    |
|---------------------|-----|------------------------------------|
| Novidade            | Sim | 11-12, 15, 18, 20-24, 26, 28-36    |
|                     | Não | 1-10, 13-14, 16-17, 19, 25, 27, 37 |
| Atividade inventiva | Sim | -                                  |
|                     | Não | 1-37                               |

No BR781, são reivindicados diversos aspectos diferentes da composição pleiteada. O Quadro 3 mostra em detalhes as categorias e o conteúdo pleiteado.

Quadro 3: Detalhamento das categorias e elementos pleitados nas reivindicações do pedido BR781

| Reivindicação | Categoria                                     | Conteúdo pleiteado   |
|---------------|---|--|
| 6             | Molécula de DNA                               | DNA que codifica um RNA que codifica a proteína S do SARS-Cov-2  |
| 7             | Mistura de reação <i>in vitro</i>             |  |
| 8             | Processo de fabricação de uma molécula de RNA | Transcrição de um DNA que codifica um RNA que codifica a proteína S do SARS-Cov-2  |
| 1             | Composição                                    | RNA que codifica a proteína S do SARS-Cov-2  |
| 4             | Molécula de RNA                               |  |
| 9             | Uso   |  |
| 11            | Composição                                    | A proteína S é estabilizada na confirmação de pré-fusão por pelo menos uma substituição de prolina na(s) posição(ões) correspondente(s) à(s) posição(ões) 986 e/ou 987 na SEQ ID NO: 7.  |
| 26            | Uso   | A molécula de RNA compreendendo:<br>(i) uma 5'UTR que compreende uma alfa-globina 5'UTR humana;<br>(ii) uridina modificada<br>(iii) sequência que codifica um polipeptídeo Spike (S) de SARS-CoV-2 que é estabilizado em uma confirmação pré-fusão<br>uma 3'UTR que compreende uma primeira sequência do intensificador amino-terminal do RNA mensageiro dividido (AES) e uma segunda sequência do RNA ribossômico 12S codificado mitocondrialmente. |
| 10            | Composição                                    |  |
| 25            | Uso   |  |
| 3 e 5         | Molécula de RNA                               | RNA contendo nucleotídeos modificados  |
| 17            | Composição                                    | A uridina modificada é N1-metil-pseudouridina.   |
| 27            | Uso   |  |
| 12            | Composição                                    | RNA compreende um 5'cap que compreende $m_2^{7,3'-O}Gppp(m_1^{2'-O})ApG$ .   |

|           |                                      |  |
|-----------|--------------------------------------|--|
| 13        |                                      | 5'UTR compreende: (i) SEQ ID NO: 12 e (ii) uma uridina modificada no lugar de cada uridina.                                  |
| 14        |                                      | 3'UTR compreende: (i) SEQ ID NO: 13 e (ii) uma uridina modificada no lugar de cada uridina.                                  |
| 15        |                                      | Sequência de poli(A) contendo 30 nucleotídeos de adenina e 70 nucleotídeos de adenina separados por um ligante.              |
| 16        |                                      | A sequência poli(A) compreende (i) SEQ ID NO: 14 e (ii) uma uridina modificada no lugar de cada uridina.                     |
| 18        |                                      | A sequência de nucleotídeos codificante tem conteúdo G/C cerca de 55% maior que a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 2. |
| 3 e 19    | Composição                           | Inclusão de um RNA em nanopartículas lipídicas (LNP)   |
| 37        | Processo de fabricação da composição | Combinação da molécula de RNA com lipídeos para formar LNP que encapsulam a molécula de RNA                                  |
| 20 e 21   | Composição                           | Uso de um criopreservador (sacarose)   |
| 2* e 24*  | Composição                           | Composição farmacêutica  |
| 22*       | Composição                           | Administração intramuscular  |
| 34*       | Uso                                  |  |
| 23*       | Composição                           | Dados quantitativos da dose  |
| 31-33*    | Uso                                  |  |
| 28-30*    | Uso                                  | Regime posológico de administração   |
| 35* e 36* |                                      | Coadministração com vacina de influenza  |

\*Não há, no relatório descritivo, um efeito técnico que possa ser associado ao elemento pleiteado, por isso não é possível atribuir atividade inventiva.

## 7.1 Da falta de novidade

### 7.1.1 Proteína S (reivindicações 1, 2, 4 e 6-9)

As reivindicações 1, 2, 4 e 6-9 referem-se a moléculas de RNA (ou DNA), sua transcrição, composições e uso compreendendo RNA que codifica uma proteína S, uma variante imunogênica ou um fragmento.

O documento **D1** divulga vacinas de RNA para um vírus respiratório, em especial um betacoronavírus:

43. A betacoronavirus (BetaCoV) vaccine, comprising: at least one ribonucleic acid (RNA) polynucleotide having an open reading frame encoding at least one BetaCoV antigenic polypeptide or an immunogenic fragment thereof.

44. The vaccine wherein **the at least one antigenic polypeptide is selected from S protein** (S, S1 and/or S2), E protein, N protein and M protein." (**D1**, reivindicações 43 e 44, página 339, grifo nosso)

Em tradução livre:

43. Uma vacina de betacoronavírus (BetaCoV), compreendendo: pelo menos um polinucleotídeo de ácido ribonucleico (RNA) tendo uma região codificadora codificando pelo menos um polipeptídeo antigênico BetaCoV ou um fragmento imunogênico do mesmo.

44. A vacina em que o **pelo menos um polipeptídeo antigênico é selecionado de proteína S** (S, S1 e/ou S2), proteína E, proteína N e proteína M." (D1, reivindicações 43 e 44, página 339, grifo nosso)

Levando em conta que SARS-CoV-2 é um betacoronavírus, **D1** já divulga composições (vacinas) compostas por RNA que codifica uma proteína S, ou a variante ou um fragmento. Além disso, no relatório descritivo são demonstradas moléculas de DNA correspondentes, misturas de reação *in vitro*, uso de uma molécula de RNA para induzir resposta imune, assim como processos de fabricação da molécula de RNA.

**Portanto, as reivindicações 1, 2, 4, 6-9 não apresentam novidade frente a D1, em nítida infração aos artigos 8 e 11 da LPI, por isso, o pedido BR781 deve ser indeferido.**

### **7.1.2 Modificações no mRNA (reivindicações 3, 5, 10, 13, 14, 16, 17, 25 e 27)**

As reivindicações 3 e 5 referem-se à molécula de RNA ou sua composição compreendendo nucleotídeos modificados; as reivindicações 10, 13, 14, 16 e 25 compreendem a uridina modificada; e as reivindicações 17 e 27 compreendem a modificação com a N1-metil-pseudouridina.

Sequências de mRNA com um nucleotídeo modificado, por exemplo, pseudouridina, N1-metil-pseudouridina e 5-metil-uridina, é uma estratégia bem conhecida no estado da técnica. O uso é descrito no estado da técnica com objetivos diversos, como diminuir a imunogenicidade de uma molécula de mRNA que se destina a ser entregue a um organismo, aumentar a estabilidade biológica ou aumentar a eficiência da tradução (Karikó *et al*, 2005; 2008<sup>24</sup>).

**D3** divulga "Um mRNA compreendendo um resíduo de pseudouridina" (reivindicação 1), que inclui 1-metil-pseudouridina (parágrafo 0056, página 10, **D3**).

A inclusão de nucleotídeos modificados em uma sequência de RNA já foi divulgada também em **D4**, que descreve sequências de RNA de várias proteínas de coronavírus, inclusive a proteína S, as quais podem conter nucleotídeos modificados como a N1-metil-pseudouridina.

---

<sup>24</sup> Kariko K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*, 23: 165-17, 2005. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, Weissman D. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther*, 16(11): 1833-1840, 2008. doi: 10.1038/mt.2008.200. Epub 2008 Sep 16. PMID: 18797453; PMCID: PMC2775451.



Portanto, com base em **D3 ou D4**, a inclusão de nucleotídeos modificados em RNA codificando a proteína S de SARS-Cov foi anteriormente divulgada e proposta como uma valiosa plataforma de vacinas.

**Portanto, as reivindicações 3, 5, 10, 13, 14, 16, 17, 25, 27 e suas dependentes não apresentam novidade frente a D3 ou D4, em nítida infração aos artigos 8 e 11 da LPI, por isso, o pedido BR781 deve ser indeferido.**

### **7.1.3 Formulação em nanopartícula lipídica (reivindicações 3, 19 e 37)**

As reivindicações 3, 19 e 37 referem-se a composições de RNA, que codifica uma proteína S, uma variante imunogênica ou um fragmento, formuladas em uma nanopartícula lipídica, compreendendo um lipídeo catiônico ionizável, um esterol, um lipídeo neutro e um lipídeo conjugado com polímero.

O documento **D2** mostra um levantamento de vacinas para SARS-Cov-2 ou betacoronavirus e demonstra que, antes da data de prioridade do BR781 já eram conhecidas no estado da técnica vacinas contendo RNA que codifica uma proteína S de SARS-Cov-2, em que a molécula de RNA foi encapsulada em nanopartículas lipídicas.

Algumas das nanopartículas utilizadas contêm um lipídeo catiônico ionizável, fosfatidilcolina, colesterol e polietilenoglicol, sendo ainda especificada uma nanopartícula contendo 50% de um amino-lipídeo ionizável, 7% de 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina, 40% de colesterol e 3% de 1,2-dimiristoil-sn-glicerol, metoxipolietilenoglicol.

Sendo assim, **D2** já divulga vacinas compostas por RNA que codifica uma proteína S, ou a variante ou um fragmento, encapsuladas em nanopartículas lipídicas, inclusive compostas por um lipídeo catiônico ionizável, um esterol, um lipídeo neutro e um lipídeo conjugado com polímero.

**Portanto, as reivindicações 3, 19 e 37 não apresentam novidade frente a D2, em nítida infração aos artigos 8 e 11 da LPI, por isso, o pedido BR781 deve ser indeferido.**

## **7.2 Da falta de atividade inventiva**

### **7.2.1 Proteína S (reivindicações 1, 4, 6-9)**

As reivindicações 1, 4 e 6-9 referem-se a moléculas de RNA (ou DNA), sua transcrição, composições e uso compreendendo RNA que codifica uma proteína S, uma variante imunogênica ou um fragmento.

Mesmo que essas reivindicações viessem a ser consideradas novas, não seria

possível atribuir atividade inventiva frente a **D1**. **D1** divulga composições (vacinas) de RNA que codifica uma proteína S, ou a variante ou um fragmento para um betacoronavírus (SARS-CoV-2 é um betacoronavírus). Adicionalmente, no relatório descritivo de **D1** são apresentadas moléculas de DNA correspondentes, misturas de reação *in vitro*, uso de uma molécula de RNA para induzir resposta imune, assim como processos de fabricação da molécula de RNA.

**Portanto, as reivindicações 1, 4, 6-9 e suas dependentes não apresentam atividade inventiva frente a D1, em nítida infração aos artigos 8 e 13 da LPI, por isso, o pedido BR781 deve ser indeferido.**

### **7.2.2 Modificações no mRNA (reivindicações 3, 5, 10-18 e 25-27)**

A reivindicação 10 refere-se a uma composição compreendendo:

- (i) uma região 5'UTR que compreende uma  $\alpha$ -globina 5'UTR humana;
- (ii) uma sequência de nucleotídeos que:
  - (a) inclui uma uridina modificada no lugar de cada uridina; e
  - (b) codifica um polipeptídeo Spike (S) de SARS-CoV-2 que é estabilizado em uma conformação pré-fusão; e
- (iii) uma região 3'UTR que compreende uma primeira sequência do intensificador amino-terminal do RNA mensageiro dividido (AES) e uma segunda sequência do RNA ribossômico 12S codificado mitocondrialmente.

A reivindicação 25 refere-se ao uso de uma composição para fabricação de um medicamento para induzir uma resposta imune contra um coronavírus em um sujeito, sendo a composição definida pelas mesmas características da reivindicação 10.

O documento **D7** descreve composições médicas compreendendo diferentes moléculas de RNA para tratar tumores sólidos. Particularmente, são antecipadas características técnicas de RNA para uso farmacêutico, por exemplo, sequência 3'UTR, 5'UTR, 5'cap, cadeia poli(A) e uso de nucleotídeos modificados. **D7** é considerado o estado da técnica mais próximo para a avaliação de atividade inventiva das reivindicações 10 a 18.

Foi demonstrado antes da data de prioridade do BR781 que algumas estratégias podem otimizar a transcrição e a estabilidade do RNA. Tais estratégias incluem incorporar 5' e 3'UTR contendo elementos reguladores que podem modular a tradução e estabilidade do mRNA endógeno. O uso de nucleotídeos modificados, principalmente uridina modificada, para aumentar a eficiência da transdução e estabilização da proteína traduzida em uma conformação pré-fusão para aumentar a estabilidade biológica.

No próprio relatório descritivo do pedido BR781 é mencionado que a inclusão

de regiões 5'UTR ou 3'UTR faz parte do estado da técnica do construto de moléculas de RNA:

(...) [00611] Em certas concretizações da presente divulgação, o RNA é RNA mensageiro (mRNA) que se refere a um transcrito de RNA que codifica um peptídeo ou proteína. **Conforme estabelecido na técnica**, o mRNA geralmente contém uma região 5' não traduzida (5'-UTR), uma região de codificação peptídica e uma região 3' não traduzida (3'-UTR). (...). (Relatório descritivo de BR781, página 261, grifo nosso)

A inclusão de regiões 3'UTR ou 5'UTR modificadas para entrega e tradução de RNA em uma célula foi também tema do artigo de revisão **D5**.

A sequência 5'URT, mais especificamente, a SEQ ID NO: 12 pleiteada na reivindicação dependente 13, já foi divulgada no estado da técnica. Em **D6**, a sequência descrita foi incorporada na sequência de RNA denominada SEQ ID NO: 74 (ModA murino CD27L- CD40L, página 78). A sequência também, foi especificamente caracterizada como uma modificação 5'UTR e indicada separadamente como SEQ ID NO: 5. Na Figura 3, é apresentado o alinhamento das regiões 5'UTR de **D6** e do pedido BR781, no qual é possível observar 100% de similaridade.

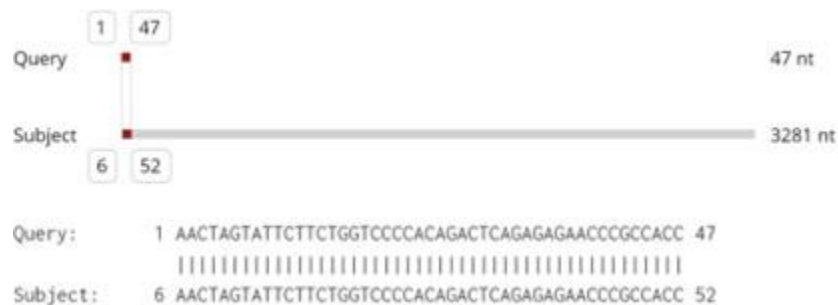


Figura 3: Alinhamento das sequências 5'UTR: SEQ ID NO: 12 do pedido de patente BR781 (Query) e SEQ ID NO: 74 de **D6** (Subject).

A respeito da região 3'UTR, a sequência específica indicada na reivindicação dependente 14 (SEQ ID NO: 13) já havia sido revelada no documento **D7** (SEQ ID NO: 40) como uma modificação 3'UTR em uma molécula de RNA. Um alinhamento detalhado da região idêntica é mostrando na Figura 4.

```

Query 1                                     CTGGTACT 8
      |||
Sbjct 1741 GACCATCAACAGGGTGATGGGCTATCTGTCCAGCGCCTAATAGCTCGACGCTCTGGTACT 1800

Query 9      GCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCCTTCCCGTCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCGACC 68
      |||
Sbjct 1801  GCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCCTTCCCGTCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCGACC 1860

Query 69     TCGGGTCCCAGGTATGCTCCACCTCCACCTGCCCCACTCACACCTCTGCTAGTTCCAG 128
      |||
Sbjct 1861  TCGGGTCCCAGGTATGCTCCACCTCCACCTGCCCCACTCACACCTCTGCTAGTTCCAG 1920

Query 129    ACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCCCACGG 188
      |||
Sbjct 1921  ACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCCCACGG 1980

Query 189    GAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCC 248
      |||
Sbjct 1981  GAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCC 2040

Query 249    AGGGTTGGTCAATTTTCGTGCCAGCCACACC 278
      |||
Sbjct 2041  AGGGTTGGTCAATTTTCGTGCCAGCCACACCTTCGAGCTAGC 2081
  
```

Figura 4: Alinhamento das sequências 3'UTR: SEQ ID NO: 13 do pedido de patente BR781 (Query) e SEQ ID NO: 40 de **D7** (Subject).

Dessa forma, é óbvio para um técnico no assunto inserir porções 3'UTR ou 5'UTR modificadas em sequências de RNA com o objetivo de melhorar a transcrição da proteína.

A respeito da conformação pré-fusão, pleiteada nas reivindicações dependentes 11 e 26, o documento **D8** descreve polinucleotídeos codificando uma proteína S recombinante de coronavírus. O documento demonstra que uma versão mutada da proteína, compreendendo duas prolina consecutivas na junção entre a repetição do heptal 1 (HR1) e a hélice central, permite manter a proteína Spike em uma conformação de pré-fusão. Tal conformação de pré-fusão, conforme demonstrado em **D8**, apresenta melhor interação com a membrana celular e permite que, uma vez administrada a um indivíduo, alcance maior internalização do material nucleico nas células.

**D8** ainda indica que a hélice central está localizada aproximadamente nos resíduos 986-1026, como reivindicado nas reivindicações 11 e 26.

Para maior clareza, é importante acrescentar que a SEQ ID NO: 7 corresponde a uma sequência em que a única diferença em relação à proteína S selvagem do SARS-Cov-2 (NCBI YP\_009724390.1) são duas prolina nas posições 986 e 987.

Além disso, a estabilização da proteína S do SARS-Cov-2 já havia sido descrita em **D9**, documento que relata a determinação da estrutura cristalina da conformação de pré-fusão e a caracteriza:

Based on the first reported genome sequence of 2019-nCoV (4), we expressed ectodomain residues 1 to 1208 of 2019-nCoV S, adding two stabilizing proline mutations in the C-terminal S2 fusion machinery



using a previous stabilization strategy that proved effective for other betacoronavirus S proteins (...) (**D9**, página 1).

Em tradução livre:

Com base na primeira sequência genômica reportada para 2019-nCoV (4), expressamos os resíduos do ectodomínio 1 a 1208 de 2019-nCoV S, adicionando duas mutações de prolina estabilizadoras na maquinaria de fusão S2 C-terminal usando uma estratégia de estabilização anterior que se mostrou eficaz para outras proteínas S do betacoronavírus (...) (**D9**, página 1).

Nesse contexto, com base em **D8** ou **D9**, é óbvio para um técnico no assunto usar uma proteína S de SARS-Cov-2, que é estabilizada na conformação de pré-fusão por pelo menos uma substituição de prolina na posição correspondente às posições 986 e/ou 987 na SEQ ID NO: 7, para induzir uma resposta imune contra um coronavírus em um sujeito.

As reivindicações dependentes 3 e 5 referem-se à molécula de RNA ou sua composição compreendendo nucleotídeos modificados. As reivindicações dependentes 17 e 27 referem-se à substituição do nucleotídeo uridina por um nucleotídeo modificado que é N1-metil-pseudouridina (m1Ψ).

Modificações de nucleotídeos em sequências de mRNA é uma estratégia bem conhecida no estado da técnica com objetivos diversos, como diminuir a imunogenicidade de uma molécula de mRNA que se destina a ser entregue a um organismo, aumentar a estabilidade biológica ou aumentar a eficiência da tradução (Karikó *et al*, 2005; 2008<sup>25</sup>). A inclusão de nucleotídeos modificados em uma sequência de RNA foi divulgada em **D4**, que descreve sequências de RNA de várias proteínas de coronavírus, inclusive a proteína S, as quais podem conter nucleotídeos modificados como a N1-metil-pseudouridina.

A substituição da uridina em moléculas de RNA por uridinas modificadas, como a N1-metil-pseudouridina (m1Ψ) e a 5-metil-uridina (m5U), é descrita no estado da técnica como estratégia para aumentar a eficiência de tradução quando se administra um RNA exógeno em uma célula ou organismo vivo. **D3** divulga “Um mRNA compreendendo um resíduo de pseudouridina” (reivindicação 1), que inclui 1-metil-pseudouridina (parágrafo 0056, página 10, **D3**). **D7** descreve que as moléculas de RNA descritas podem conter uridinas modificadas como 5-metil-uridina ou N1-metil-

---

<sup>25</sup> Kariko K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*, 23: 165-17, 2005. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, Weissman D. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther*, 16(11): 1833-1840, 2008. doi: 10.1038/mt.2008.200. Epub 2008 Sep 16. PMID: 18797453; PMCID: PMC2775451.

pseudouridina. O uso de pseudouridina em moléculas de RNA com finalidade farmacêutica ou vacinal também foi descrito em **D10** com o objetivo de reduzir a imunogenicidade da molécula de RNA, quando administrada a um organismo vivo. **D10** indica como preferencial o uso de N1-metil-pseudouridina.

Dessa forma, com base em **D7** ou **D10**, é óbvio para um técnico no assunto usar uridinas modificadas, especialmente N1-metil-pseudouridinas, em moléculas de RNA para a obtenção de composições farmacêuticas para administração a um organismo, assim como é óbvio usar tais composições para induzir resposta imune em um indivíduo.

A inclusão de cadeias de poli adenosina em moléculas de RNA, pleiteada nas reivindicações dependentes 15 e 16, também era conhecida no estado da técnica na data de prioridade do pedido BR781. A inclusão de a poli(A) na molécula de RNA também foi assunto do artigo de revisão **D5**. A cauda poli(A) pleiteada no pedido BR781 é chamada de A30L70 e é definida pela sequência SEQ ID NO: 14. O documento **D7** revela a mesma sequência poli(A) em uma composição compreendendo candidatos vacinais compreendendo RNA (SEQ ID NO: 66). Um alinhamento detalhado da região é mostrando na Figura 5.

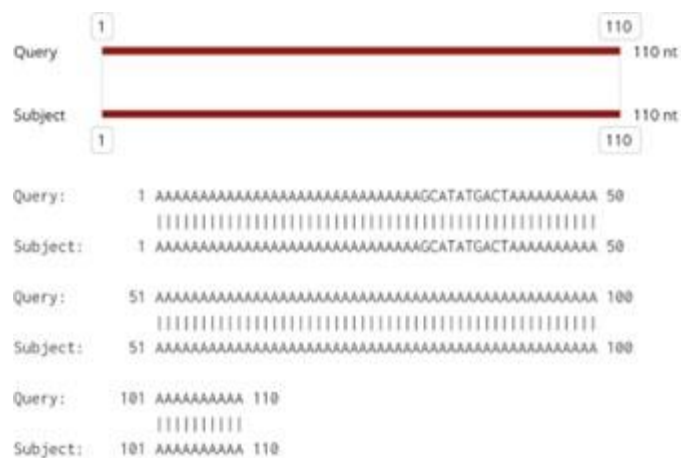


Figura 5: Alinhamento de sequências poli(A): SEQ ID NO: 14 do pedido de patente BR781 (Query) e SEQ ID NO: 66 de **D8** (Subject)

Portanto, a inclusão de cauda poli(A) na molécula de RNA não é inventiva, mesmo se considerada a SEQ ID NO: 14, reivindicada no pedido de patente BR781. Dessa forma, as reivindicações 15 e 16 não podem ser consideradas inventivas frente a **D7**.

A reivindicação dependente 12 refere-se a inserção de 5'cap que compreende  $m_2^{7,3'-O}Gppp(m_1^{2'-O})ApG$ . O uso de 5'cap já foi descrito no estado da técnica, inclusive no artigo de revisão **D5**. O documento **D7** indica que as moléculas de RNA descritas compreendem um 5'cap que pode ser selecionado dentre qualquer um já descrito no

estado da técnica (parágrafo 0069), enquanto na reivindicação 15 é indicado como 5'cap o  $m_2^{7,3'-O}Gppp(m_1^{2'-O})ApG$  ou  $3'-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G$ . Dessa forma, é óbvio para um técnico no assunto inserir  $m_2^{7,3'-O}Gppp(m_1^{2'-O})ApG$  como 5'cap em moléculas de RNA para administração a um organismo, com base nos ensinamentos de **D7**.

A reivindicação dependente 18 refere-se ao conteúdo G/C (guanina/citosina) da sequência de nucleotídeos, sendo cerca de 55% maior que a SEQ ID NO: 2. Além das questões já apontadas de falta de clareza e precisão de tal reivindicação, **D11** ensina que o conteúdo de GC de moléculas de RNA modula a tradução e estabilidade. Conforme **D11**, os RNA ricos em AU (adenina e uracila) têm um uso particular de códons associado a um baixo rendimento de proteína, enquanto os transcritos ricos em GC tendem a seguir caminhos de decaimento distintos, sendo traduzidos de forma otimizada. Dessa forma, é óbvio para o técnico no assunto aumentar o conteúdo G/C de seus nucleotídeos com base nos ensinamentos de **D11**.

Tendo em vista que as composições *per se* não são inventivas e que **D2** já divulga vacinas compostas por RNA que codifica uma proteína S, ou a variante ou um fragmento, também é óbvio usar as composições pleiteadas para induzir uma resposta imune em um indivíduo contra o vírus SARS-Cov-2 conforme pleiteado nas reivindicações 25 a 27.

**Portanto, as reivindicações 10-18 e 25-27 não apresentam atividade inventiva frente ao estado da técnica, em nítida infração aos artigos 8 e 13 da LPI, por isso, o pedido BR781 deve ser indeferido.**

### **7.2.3 Formulação (reivindicações 3, 19-21 e 37)**

As reivindicações 3, 19-21 e 37 referem-se a composições formuladas em uma nanopartícula lipídica, contendo ainda um criopreservador. As reivindicações dependentes 3, 19 e 37 compreendem um lipídeo catiônico ionizável, um esterol, um lipídeo neutro e um lipídeo conjugado com polímero.

O documento **D2** mostra um levantamento de vacinas para SARS-Cov-2 ou betacoronavirus e demonstra que, antes da data de prioridade do BR781 já eram conhecidas no estado da técnica vacinas contendo RNA que codifica uma proteína S de SARS-Cov-2, em que a molécula de RNA foi encapsulada em nanopartículas lipídicas.

Algumas das nanopartículas utilizadas contêm um lipídeo catiônico ionizável, fosfatidilcolina, colesterol e polietilenoglicol, sendo ainda especificada uma nanopartícula contendo 50% de um amino-lipídeo ionizável, 7% de 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 40% de colesterol e 3% de 1,2-dimiristoil-sn-glicerol,

metoxipolietilenoglicol.

Sendo assim, **D2** já divulga vacinas compostas por RNA que codifica uma proteína S, ou a variante ou um fragmento, encapsuladas em nanopartículas lipídicas, inclusive compostas por um lipídeo catiônico ionizável, um esterol, um lipídeo neutro e um lipídeo conjugado com polímero.

As reivindicações dependentes 20 e 21 referem-se ao uso de um criopreservador nas formulações. Pela avaliação do relatório descritivo, não há qualquer efeito técnico que seja alcançado pelo uso do referido excipiente, a não ser a própria criopreservação que já é conhecida no estado da técnica, tanto para células (**D12**), quanto para nanopartículas (**D13**).

**Portanto, as reivindicações 3, 19-21 e 37 não apresentam atividade inventiva frente a D2 em combinação com D12 ou D13, em nítida infração aos artigos 8 e 13 da LPI, por isso, o pedido BR781 deve ser indeferido.**

#### **7.2.4 Dose, posologia, administração e combinação (reivindicações dependentes 2, 22-24 e 28-36)**

As reivindicações dependentes 2, 22-24 e 28-36 referem-se a composições ou uso, que almejam proteger composição farmacêutica/vacina, para administração intramuscular, em determinadas dosagens, em determinados regimes posológicos e em combinação com outras vacinas.

Além da falta de clareza e precisão de tais reivindicações, não há, no relatório descritivo um efeito técnico que possa ser associado aos conteúdos pleiteados, por isso essas reivindicações também carecem de atividade inventiva.

**Portanto, as reivindicações 2, 22-24 e 28-36 não apresentam atividade inventiva em nítida infração aos artigos 8 e 13 da LPI, por isso, o pedido BR781 deve ser indeferido.**

### **8. DO PEDIDO**

Diante do exposto, a requerente acredita haver demonstrado que o pedido de patente **BR112022019781-0** falha em atender os critérios de clareza, precisão, suficiência descritiva novidade e atividade inventiva, além de apresentar matéria não considerada invenção, descumprindo os artigos 8, 10, 11, 13, 24 e 25 da LPI.

Portanto, frente ao não cumprimento do disposto nos artigos 8º, 10, 11, 13, 24 e 25 da LPI, a requerente aguarda que o pedido de patente **BR112022019781-0** seja indeferido. É uma medida de direito e de mais legítima justiça!





GRUPO DE TRABALHO SOBRE  
PROPRIEDADE INTELECTUAL



**ABIA**

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA  
INTERDISCIPLINAR DE AIDS

Rio de Janeiro, 26 de setembro de 2024

*Camila Monteiro Cruz*

**Camila Monteiro Cruz**

Farmacêutica, MSc em Ciências Farmacêuticas  
Consultora especialista em Patentes

*Caroline Thays Scopel*

**Caroline 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:** WO2017070626. Respiratory virus vaccines. Datas de Prioridade: 22/10/2015 e 28/10/2015. Data de depósito internacional: 21/10/2016. Depositante: ModernaTX. Data de Publicação: 27/04/2017. **(D1)**

**ANEXO 2:** Hodgson J. The pandemic pipeline. Nat Biotechnol, 38 (5): 523-532, 2020. doi: 10.1038/d41587-020-00005-z. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41587-020-00005-z>. Data de publicação: 20/03/2020. **(D2)**

**ANEXO 3:** WO2007024708. RNA containing modified nucleosides and methods of use thereof. Data de prioridade: 23/08/2005. Depositante: The Trustees of the University of Pennsylvania. Data de publicação: 01/03/2017. **(D3)**

**ANEXO 4:** WO2004099440. Methods and compositions for detecting SARS virus. Data de prioridade: 09/05/2003. Depositante: Capital Biochip Company. Data de publicação: 18/11/2009. **(D4)**

**ANEXO 5:** Sahin U, Karikó K, Türeci O. mRNA-based therapeutics: developing a new class of drugs. Nature reviews drug discovery, 13: 759-780, 2014. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd4278>. Data de publicação: 19/09/2014. **(D5)**

**ANEXO 6:** WO2018160540. Therapeutic RNA. Datas de prioridade: 28/02/2017, 23/08/2017 e 12/12/2017. Depositante: Sanofi. Data de publicação: 07/09/2018. **(D6)**

**ANEXO 7:** WO2020041655. Therapeutic RNA for solid tumor cancers. Datas de Prioridade: 24/08/2018 (EUA) e 24/01/2019 (EP). Depositante: Sanofi e BioNTech RNA Pharmaceuticals GMBH. Data de publicação: 23/08/2019. **(D7)**

**ANEXO 8:** WO2018081318. Prefusion coronavirus spike proteins and their use. Data de prioridade: 25/10/2016. Depositante: The USA, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services; Trustees of Dartmouth College; the Scripps Research Institute. Data de publicação: 03/05/2018. **(D8)**

**ANEXO 9:** Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Estrutura Cryo- EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science, 367 (6483): 1260-1263, 2020. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abb2507>. Data de publicação: 19/02/2020. **(D9)**

**ANEXO 10:** EP3590949. Ribonucleic acids containing N1-methyl-pseudouracils and uses thereof. Data de prioridade: 01/10/2010. Depositante: Modernatx INC. Data de publicação: 08/01/2020. **(D10)**

**ANEXO 11:** Courel M, Clément Y, Bossevain C, Foretek D, Cruchez OV, Yi Z, Bénard M, Benassy MN, Kress M, Vindry C, Ernoult-Lange M, Antoniewski C, Morillon A, Brest P, Hubstenberger A, Crollius HR, Standart N, Weil D. GC content shapes mRNA storage and decay in human cells. eLife, 8:e49708, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.7554/eLife.49708>. Data de publicação: 19/12/2019. **(D11)**

**ANEXO 12:** Shier WT, Olsen SG. Isotonic sucrose improves cryopreservation of

cultured mammalian cells. In *Vitro Cell Dev Biol - Animal*, 31: 336-337, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF02634280>. Data de publicação: 05/1995.

**(D12)**

**ANEXO 13:** Ball RL, Bajaj P, Whitehead KA. Achieving long-term stability of lipid nanoparticles: examining the effect of pH, temperature, and lyophilization. *Int J Nanomedicine*, 12: 305-315, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IJN.S123062>. Data de publicação: 30/12/2016. **(D13)**

**ANEXO 14:** Estatuto Social da ABIA

**ANEXO 15:** Ata de eleição de Diretoria da ABIA

**ANEXO 16:** Procuração da ABIA

**ANEXO 17:** Estatuto Social do GIV

**ANEXO 18:** Ata de eleição de Diretoria do GIV

**ANEXO 19:** Procuração do GIV

**ANEXO 20:** Estatuto Social da ISP Brasil

**ANEXO 21:** Ata de eleição de Diretoria da ISP Brasil

**ANEXO 22:** Procuração da ISP Brasil

**ANEXO 23:** Estatuto Social do FOARS

**ANEXO 24:** Ata de eleição de Diretoria do FOARS

**ANEXO 25:** Procuração do FOARS

**ANEXO 26:** Estatuto Social da UAEM

**ANEXO 27:** Ata de eleição de Diretoria da UAEM

**ANEXO 28:** Procuração da UAEM

**ANEXO 29:** Estatuto Social da Fenafar

**ANEXO 30:** Ata de eleição de Diretoria da Fenafar

**ANEXO 31:** Procuração da Fenafar

**ANEXO 32:** Estatuto Social do Pela Vidda SP

**ANEXO 33:** Ata de eleição de Diretoria do Pela Vidda SP

**ANEXO 34:** Procuração do Pela Vidda SP

**ANEXO 35:** Estatuto Social da Abrasco

**ANEXO 36:** Ata de eleição de Diretoria da Abrasco

**ANEXO 37:** Procuração da Abrasco