

AO PRESIDENTE DO INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA, COMÉRCIO E SERVIÇOS

Número da patente: **BR112017015784-5** - WO2016120258 - PCT EP2016051545

Data de depósito: 26/01/2016

Prioridade unionista: IN 264/MUM/2015 27/01/2015

Data de concessão: 30/05/2023

Titular: JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)

Título: **COMPRIMIDO E COMPOSIÇÃO DE COMPRIMIDO, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E COMBINAÇÕES COMPREENDENDO OS MESMOS**

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 seu advogado (anexo 9);

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 10 e 11), por seu advogado (anexo 12);

vêm respeitosamente à presença de Vossa Senhoria, com fulcro no artigo 51 da Lei nº 9.279/1996 - Lei da Propriedade Industrial (LPI), requerer a instauração de:

PROCESSO ADMINISTRATIVO DE NULIDADE (PAN)

da patente de invenção **BR112017015784-5**, com base nos fatos e fundamentos expostos a seguir

I. DA LEGITIMIDADE DAS ORGANIZAÇÕES PROPONENTES, DA MOTIVAÇÃO E DA TEMPESTIVIDADE DO PRESENTE PAN

A legitimidade das organizações que apresentam o presente processo de nulidade administrativa (PAN) verifica-se diante de suas históricas e respeitadas trajetórias na defesa dos direitos humanos, com ênfase para o direito à saúde e acesso a tratamento e 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.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



A 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

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://www.abrasco.org.br/site/>.

A presente petição é motivada pela publicação do despacho 16.1, publicado por meio da RPI 2734 de 30/05/2023, referente à concessão da patente de invenção **BR112017015784-5** (doravante denominada BR784).

A presente requerente acredita que a concessão da patente BR784 foi equivocada, pois a matéria reivindicada não cumpre com os requisitos de patenteabilidade (artigos 8º e 13) e está em desacordo com o disposto na LPI nos artigos 24 e 25.

Ao tomar conhecimento da referida decisão de concessão da patente, a requerente, respeitosamente, vem requerer que esse respeitável Instituto reveja a sua decisão a fim de que a solicitação de nulidade da patente seja conhecida e provida, frente ao não cumprimento do disposto nos artigos 8º, 13, 24 e 25 da LPI e, assim, seja declarada nula a patente nos termos do artigo 50, incisos I e II.

A presente requisição para instauração de processo administrativo de nulidade é tempestiva pois, considerando o artigo 51 da LPI, está dentro do prazo de 6 (seis)

meses contados da concessão da referida patente.

Art. 51. O processo de nulidade poderá ser instaurado de ofício ou mediante requerimento de qualquer pessoa com legítimo interesse, no prazo de 6 (seis) meses contados da concessão da patente.

II. DO PROCESSO ADMINISTRATIVO

A patente BR784 foi depositada em 26/01/2016 por meio do PCT/EP2016/051545, sendo que a solicitação de entrada em fase nacional ocorreu em 24/07/2017 por meio da petição 870170051837. Foi apresentado relatório descritivo (RD) de 48 páginas, quadro reivindicatório (QR) com 18 reivindicações, sendo 8 independentes, e o resumo, os quais foram publicados em 27/03/2018 por meio do despacho 1.3 da RPI 2464.

O pedido de exame foi realizado em 22/01/2019 e, em 30/09/2020, foram realizadas alterações voluntárias no resumo, no RD e no QR, que passou a ter 22 reivindicações, sendo 8 independentes.

Dando início ao exame técnico, o INPI publicou a exigência preliminar ao pedido de patente sob o despacho 6.21 (RPI 2646 de 21/09/2021). A referida exigência foi respondida em 10/12/2021, quando foi apresentada carta de esclarecimento a respeito da atividade inventiva e não foi realizada qualquer modificação no QR, no RD ou no resumo.

A exigência preliminar foi baseada na opinião escrita da autoridade internacional, que indicou o documento identificado como D1¹ como estado da técnica mais próximo, o qual já antecipava a possibilidade de obter comprimidos dispersíveis de fumarato de bedaquilina para dispersão em água antes da administração, sendo especialmente útil para população pediátrica. Frente a isso, foi constatado, pela autoridade de busca internacional, que a matéria reivindicada seria uma alternativa ao estado da técnica; mas outro documento, identificado como D4², já tinha antecipado diversas possibilidades para obtenção de composições ou comprimidos dispersíveis, de forma que um técnico no assunto não teria qualquer esforço inventivo para obter as composições reivindicadas. Segundo a argumentação da titular, o problema técnico a ser resolvido seria “fornecer composições que sejam adequadamente dispersíveis” e acrescenta de forma rasa que “certamente não há qualquer sugestão na técnica anterior de que o problema pode ser resolvido da maneira indicada”. Sobre a atividade inventiva, a titular se limitou a argumentos sem qualquer base técnica em afirmações como:

- “nenhum documento da técnica anterior ensina, sugere nem revela os elementos da invenção reivindicada”
- “Certamente não é óbvio ter constatado isso”
- “as características referidas são todas modalidades preferidas”

¹ Anonymous. A study to assess the relative bioavailability of TMC207 following single-dose administrations of two pediatric formulations in healthy adult participants, 2014. ClinicalTrials.gov. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01803373?term=TMC207>

² WO2008068231. Fumarate salt of (alpha S, beta R)-6-bromo-alpha-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-methoxy-alpha-1-naphthalenyl-beta-phenyl-3-quinolineethanol. Janssen Pharmaceutica N.V. [BE/BE]. 03 de dezembro de 2007.



- “As reivindicações ora apresentadas são estruturalmente diferentes dos documentos da técnica anterior citados”
- “Um técnico no assunto não teria chegado à invenção reivindicada com base nos ensinamentos dos documentos da técnica anterior citados”
- “é nítida a atividade inventiva”
- “não há qualquer informação nos documentos da técnica anterior que motivaria um técnico no assunto a adaptar os ensinamentos ali descritos para obter a presente invenção, muito menos informações que forneceriam uma expectativa de sucesso.”

Na RPI 2709 de 06/12/2022, o INPI publicou exigência técnica sob o código de despacho 6.1. Foram apontadas irregularidades em relação ao artigo 25 da LPI e exigiu-se, da titular, a definição clara e precisa dos termos amplos, a eliminação da identificação de alguns componentes pela sua marca e a ordenação do QR para eliminar o excesso de reivindicações independentes. Para pronta referência, foi solicitada a definição dos termos “excipiente/diluyente solúvel”, “excipiente/diluyente não solúvel”, “ingrediente ativo” e “agentes terapêuticos úteis”, assim como a eliminação dos termos “cerca de” e “um ou mais”. Além disso, foi objetada a reivindicação principal e independente 1, por definir especificamente apenas o que a composição não contém (amido), em claro desacordo com o artigo 25 da LPI.

Essa exigência foi respondida em 02/03/2023, sendo apresentadas novas vias do RD, novo QR com 17 reivindicações, sendo 5 independentes (1, 4, 6 e 16 de produto e 17 de processo) e uma carta de esclarecimento. Apesar da solicitação realizada pela examinadora, a titular argumentou que os termos “excipiente/diluyente solúvel”, “excipiente/diluyente não solúvel” seriam suficientemente claros para o técnico no assunto e os manteve em suas reivindicações. Também foram mantidos no QR os termos “um ou mais” e “agentes terapêuticos úteis” sob a argumentação de que a combinação pode ser uma combinação dupla, tripla ou mais e que quais seriam tais agentes terapêuticos estaria esclarecido no RD. Foi mantida, na reivindicação principal e independente 1, a definição específica pelo que esta não contém (amido) e não foi indicado qualquer argumento para tal.

Não obstante o não cumprimento das exigências formuladas pelo INPI, o pedido BR784 foi deferido em 21/03/2023, conforme publicação de despacho 9.1 da RPI 2724 e a carta-patente foi publicada na RPI 2734 de 30/05/2023. O QR da carta-patente segue transcrito abaixo para pronta referência:

1. Comprimido, **caracterizado pelo fato** de que compreende fumarato de bedaquilina como o ingrediente ativo e em que o comprimido compreende uma camada intragranular e extragranular na qual: a camada intragranular compreende um excipiente/diluyente não solúvel e, o comprimido é definido pelo fato de que a camada intragranular é isenta de um excipiente/diluyente solúvel que é amido; e a camada extragranular compreende um excipiente/diluyente não solúvel.
2. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato** de que a camada intragranular é isenta de qualquer excipiente/diluyente solúvel.
3. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado pelo fato** de que o excipiente/diluyente não solúvel na camada intragranular é celulose microcristalina.
4. Comprimido, **caracterizado pelo fato** de que compreende fumarato de bedaquilina como o ingrediente ativo e em que o comprimido compreende uma camada intragranular e extragranular, em que a camada intragranular compreende um excipiente/diluyente não solúvel que é celulose microcristalina e a camada extragranular compreende um excipiente/diluyente não solúvel que é



celulose microcristalina.

5. Comprimido, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pelo fato** de que a camada intragranular é isenta de um excipiente/diluyente solúvel.

6. Composição de comprimido, **caracterizada pelo fato** de que as diferentes partes da composição, especificamente a fração intragranular e extragranular e porção de ligante, compreendem os seguintes ingredientes em peso com base no peso total da composição:

Fração intragranular

5 a 50% de ingrediente ativo fumarato de bedaquilina

10 a 50% de excipiente/diluyente não solúvel

1 a 5% de desintegrante

0,1 a 5% de deslizante

Ligante

1 a 10% de ligante ou polímero

0,01 a 5% de agente umidificante ou tensoativo

Solvente (qs), por exemplo água - se necessário (isto é somente a quantidade necessária, se houver)

Fração extragranular

10 a 50% de um excipiente/diluyente não solúvel

1 a 5% de desintegrante

0 a 3% de deslizante

0 a 5% de lubrificante.

7. Composição de comprimido, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada pelo fato** de que a camada intragranular é isenta de qualquer excipiente/diluyente solúvel; e a fração extragranular é ainda isenta de qualquer excipiente/diluyente solúvel.

8. Composição de comprimido, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, **caracterizada pelo fato** de que consiste nas seguintes composições de fração intragranular, ligante e fração extragranular, em peso com base no peso total da composição:

Fração intragranular

24,18% de ingrediente ativo fumarato de bedaquilina

29,82% de excipiente/diluyente não solúvel

3% de desintegrante

2% de deslizante

Ligante

3% de ligante ou polímero

0,2% de agente umidificante ou tensoativo

Solvente (qs), por exemplo água - se necessário (isto é somente a quantidade necessária, se houver)

Fração extragranular

32,3% de excipiente/diluyente

3% de desintegrante

0,5% de deslizante

2% de lubrificante.

9. Composição de comprimido, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, **caracterizada pelo fato** de que consiste nas seguintes composições de fração intragranular, ligante e fração extragranular, em peso com base no peso total da composição:

Fração intragranular

12,09% de ingrediente ativo fumarato de bedaquilina

41,41% de excipiente/diluyente não solúvel

3% de desintegrante

2% de deslizante

Ligante

3,5% de ligante ou polímero

0,2% de agente umidificante ou tensoativo

Solvente (qs), por exemplo água - se necessário (isto é somente a quantidade necessária, se houver)

Fração extragranular

32,3% de excipiente/diluyente



3% de desintegrante
0,5% de deslizante
2% de lubrificante.

10. Composição de comprimido, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada pelo fato** de que consiste no seguinte:

Fração intragranular

24,18 mg de fumarato de bedaquilina
29,82 mg de celulose microcristalina silicificada
3 mg de crospovidona
2 mg de dióxido de silício coloidal
3 mg de hipromelose 5 cps
0,2 mg de polissorbato 20

Água purificada qs

Fração extragranular

32,3 mg de celulose microcristalina silicificada
3 mg de crospovidona
0,5 mg de dióxido de silício coloidal
2 mg de fumarato de estearila de sódio.

11. Composição de comprimido, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizada pelo fato** de que consiste no seguinte:

Fração intragranular

24,18 mg de fumarato de bedaquilina
82,82 mg de celulose microcristalina silicificada
6 mg de crospovidona
4 mg de dióxido de silício coloidal
7 mg de hipromelose 5 cps
0,4 mg de polissorbato 20

Fração extragranular

64,6 mg de celulose microcristalina silicificada
6 mg de crospovidona
1 mg de dióxido de silício coloidal
4 mg de fumarato de estearila de sódio.

12. Composição de comprimido, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, **caracterizada pelo fato** de que as diferentes partes da composição, especificamente a fração intragranular e extragranular e a porção ligante, compreendem os seguintes ingredientes em peso com base no peso total da composição:

Fração intragranular

10 a 30% de ingrediente ativo fumarato de bedaquilina
20 a 40% de excipiente/diluyente não solúvel celulose microcristalina
2 a 4% de crospovidona desintegrante
0,5 a 4% de dióxido de silício coloidal deslizante

Ligante

2 a 5% de ligante ou polímero hipromelose 5 cps
0,1 a 1% de agente umidificante ou tensoativo polissorbato 20

Solvente (qs), por exemplo água – se necessário (isto é somente a quantidade necessária, se houver)

Fração extragranular

20 a 40% de excipiente/diluyente celulose microcristalina
2 a 4% de desintegrante crospovidona
0 a 1% de deslizante dióxido de silício coloidal
1 a 3% de lubrificante estearilfumarato de sódio.

13. Comprimido ou composição de comprimido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada pelo fato** de que é para uso no tratamento da tuberculose.

14. Comprimido ou composição de comprimido, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizada pelo fato** de que é para uso na população pediátrica e/ou geriátrica.

15. Comprimido ou composição de comprimido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizada pelo fato** de que é para uso em combinação com um ou mais outro(s) agente(s)

terapêutico(s) útil(eis) no tratamento de tuberculose.

16. Combinação, **caracterizada pelo fato** de que compreende um comprimido ou composição de comprimido, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, e um ou mais outros agentes terapêuticos úteis no tratamento da tuberculose.

17. Processo para preparação de um comprimido ou uma composição de comprimido, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado pelo fato** de que compreende:

(a) obter uma fração intragranular usando os componentes da fração intragranular, como definidos em qualquer uma das reivindicações 6 a 12;

(b) preparar uma fração de ligante, usando os componentes da fração de ligante como definidos em qualquer uma das reivindicações 6 a 12;

(c) obter uma fração extragranular usando os componentes da fração extragranular como definidos em qualquer uma das reivindicações 6 a 12, e uso dessas frações para preparar uma composição.

III. DA MATÉRIA REIVINDICADA NA PATENTE BR112017015784-5

A patente BR784 refere-se a composições e comprimidos contendo fumarato de bedaquilina, uma diarilquinolina antimicobacteriana usada em combinação com outros antibacterianos para tratar a tuberculose pulmonar multirresistente (TB-MDR)³. O fumarato de bedaquilina tem a estrutura representada na Figura 1:

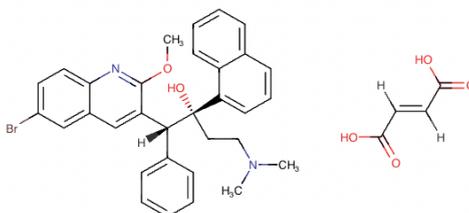


Figura 1: Estrutura química do fumarato de bedaquilina³

No Brasil, o registro do medicamento de nome comercial Sirturo[®] foi deferido para a empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda em 25/02/2019 pela Anvisa. O medicamento tem a seguinte indicação⁴:

Pacientes Adultos e Pediátricos (12 anos a menores de 18 anos de idade)

SIRTURO[®] é indicado para pacientes adultos (≥ 18 anos) e pediátricos (12 anos a menores de 18 anos de idade e pesando pelo menos 30 kg) como parte do tratamento combinado da tuberculose pulmonar (TB) causada por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a múltiplas drogas, quando, de outra forma, não for possível constituir um regime de tratamento eficaz por razões relacionadas com a resistência ou tolerabilidade.

A tuberculose é uma doença causada pela micobactéria *Mycobacterium tuberculosis* que acomete mais de 70 mil brasileiros a cada ano, dos quais mais de 5 mil foram a óbito em 2021. A doença que é infecciosa e transmissível acomete principalmente populações imunossuprimidas, tais como pessoas vivendo com HIV, pacientes em uso de imunossuppressores, idosos e crianças. Nessas populações,

³ Bedaquiline fumarate. Drugbank online. Disponível em:
<https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000016>

⁴ Conforme bula aprovada em 17/02/2023, disponível no bulário eletrônico da Anvisa:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>

pode ser realizado o tratamento mesmo quando os pacientes não apresentam manifestações clínicas da doença se for identificada infecção pela *M. tuberculosis*, a chamada infecção latente⁵.

O tratamento da tuberculose dura no mínimo seis meses e é custeado integralmente pelo Sistema Único de Saúde (SUS)⁶. Em agosto de 2020, a bedaquilina foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) para tratamento de pacientes com tuberculose resistente à rifampicina (RR-TB), multirresistente (MDR-TB) e extensivamente resistente a medicamentos (XDR-TB). A avaliação foi realizada por demandas apresentadas em 17 de maio de 2019 pelo Ministério da Saúde, via Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis/Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, que solicitou avaliação de eficácia, segurança, custo-efetividade e análise do impacto orçamentário, para as três indicações da bedaquilina: RR-TB, MDR-TB e XDR-TB⁷.

No relatório da Conitec, foi concluído que a bedaquilina associada ao tratamento padrão aumentou a sobrevida dos pacientes, em comparação com o tratamento padrão associado a placebo. Apesar disso, o aumento de gasto no orçamento público ultrapassou 1 milhão de reais considerando apenas os pacientes resistentes à rifampicina, sendo ainda maior quando considerados os pacientes multirresistentes e extensivamente resistentes a medicamentos. A Conitec recomendou, por unanimidade, a incorporação no SUS do medicamento contendo bedaquilina para pacientes com RR-TB, MDR-TB e XDR-TB durante a 89ª reunião ordinária, realizada no dia 5 de agosto de 2020. A recomendação considerou a potencial melhora na adesão ao tratamento, que deixou de ser injetável e passou a ser oral, e foi condicionada à apresentação de dados da vida real, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde⁸.

Em consonância com o impacto orçamentário incremental previsto no relatório da Conitec⁷, em 2022, o valor do investimento público na compra de bedaquilina para tratamento de pacientes no SUS foi de R\$ 1.782.695,264, correspondente à aquisição de 243.460 comprimidos no valor unitário de aproximadamente R\$ 7,34. Cabe ainda destacar que esse investimento corresponde apenas aos comprimidos de bedaquilina não dispersíveis. Em estudo realizado em 2017⁹, estimou-se que a entrada de genéricos da bedaquilina no mercado poderiam reduzir o preço do medicamento em mais de 90%.

Em 2021, apenas um terço das pessoas com tuberculose resistente no mundo foram diagnosticadas, ou seja, cerca de 300 mil pessoas nem sequer sabiam que estavam com a doença e continuavam sem acesso ao tratamento ano após ano¹⁰. Em

⁵ Tuberculose. Situação epidemiológica. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose/situacao-epidemiologica>.

⁶ Tuberculose. Tratamento. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/tuberculose/tratamento>

⁷ Relatório de recomendação da Conitec. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/relatorio_cp_bedaquilina_24_2020_final.pdf.

⁸ Portaria SCTIE-MS nº 36, de 31 de agosto de 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2020/prt0036_01_09_2020.html.

⁹ 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.

¹⁰ Stop TB Partnership. Disponível em: <https://www.stoptb.org/news/stop-tbs-global-drug-facility->



vista do enorme prejuízo à vida que a falta de acesso ao tratamento de tuberculose multirresistente pode causar e dos altos custos que o tratamento implica, é essencial que seja garantida a liberdade de operação às tecnologias já disponíveis no estado da técnica. O produto objeto da patente BR784 é, portanto, um importante elemento para a garantia da saúde integral da população e seu alto custo, decorrente do monopólio patentário, onera os cofres públicos em grandes proporções.

A presente requerente acredita que a concessão da patente BR784 foi equivocada, pois a matéria reivindicada não cumpre com os requisitos de patenteabilidade, estando em desacordo com o disposto na LPI e passa a demonstrar abaixo suas razões.

IV. DA FALTA DE CLAREZA, PRECISÃO E SUFICIÊNCIA DESCRITIVA DA PATENTE BR112017015784-5

Conforme as disposições da LPI, para que o pedido de patente seja deferido, devem ser atendidas as seguintes condições:

Art. 24. O relatório deverá descrever clara e suficientemente o objeto, de modo a possibilitar sua realização por técnico no assunto e indicar, quando for o caso, a melhor forma de execução.

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.

A patente BR784 falha de diversas maneiras em atender a tais condições. O RD traz elementos contraditórios e confusos que não permitem a um técnico no assunto reproduzir a matéria sem experimentação indevida. A afirmação de que a composição da BR784 não tem um excipiente/diluyente solúvel é indicada em diversas vezes no RD e durante o processo administrativo de exame como característica essencial da matéria reivindicada:

[0021] Consequentemente, em um aspecto da invenção é proporcionada uma composição dispersível (p.ex., comprimido) compreendendo fumarato de bedaquilina como o ingrediente ativo e em que o comprimido compreende uma camada intragranular e extragranular na qual a camada intragranular compreende um excipiente/diluyente não solúvel e é caracterizada por a camada intragranular não ter um excipiente/diluyente solúvel que seja amido (e na modalidade o mais preferencial a camada intragranular não tem qualquer excipiente/diluyente solúvel).” (Patente BR112017015784-5, grifo nosso)

[0024] É preferencial que a camada intragranular compreenda um excipiente/diluyente não solúvel que é celulose microcristalina e que essa camada não tenha também qualquer excipiente/diluyente solúvel. (Patente BR112017015784-5, grifo nosso)



No entanto, essa afirmação é relativizada no parágrafo [0022]:

Em um aspecto alternativo da invenção, a camada intragranular compreende um excipiente/diluyente não solúvel que é celulose microcristalina, mas tal camada não está necessariamente desprovida de um excipiente/diluyente solúvel. (Patente BR112017015784-5, grifo nosso)

Afirmação igualmente confusa e contraditória está presente no parágrafo [0026]:

Por "não tem", no contexto de excipiente/diluyente solúvel, entendemos que a composição (p.ex., composição de comprimido) contém uma quantidade insignificativa de tal ingrediente (p.ex., em este caso, excipiente/diluyente solúvel), pela qual entendemos menos do que 5% em peso com base no peso total da composição, mais preferencialmente, menos do que 2,5% em peso, p.ex., menos do que 1%. O mais preferencialmente, isto significa que o ingrediente está completamente ausente, i.e., que existe 0% ou próximo de 0% desse ingrediente (em peso) - que é uma sua quantidade negligenciável. (Patente BR112017015784-5, grifos nossos)

Termos como "isento", "não ter", "não tem" e "não contém" não podem ser interpretados de forma relativa visto que são termos absolutos e devem ser interpretados de forma literal. Um técnico no assunto, ao se deparar com tais informações, não poderia saber se a composição realmente não tem um excipiente solúvel ou se a composição pode conter até 5% do referido excipiente. Tal relativização de um termo absoluto, nada mais é do que uma declaração genérica e imprecisa.

3.47 No caso do uso de termos relativos ou expressões imprecisas na reivindicação, o examinador deverá alegar falta de clareza. Contra-argumentos da depositante no sentido de que elementos faltantes no texto pertencem ao estado da técnica não poderão ser aceitos, uma vez que persistirão os problemas de falta de clareza. Ainda, a inclusão destes elementos no texto é considerada acréscimo de matéria e, portanto, não permitida." (Resolução n° 124/2013, grifo nosso).

Cabe ainda destacar que qualquer modificação que possa ser feita nesse momento do processo, tanto no sentido de que a composição não tem um excipiente solúvel ou no sentido de que a composição pode conter até 5% do referido excipiente, deve ser considerada acréscimo de matéria nova. Portanto, tal modificação não poderia ser aceita por infringir o artigo 32 da LPI.

A titular ainda afirma, ao longo do processo administrativo, que a característica essencial da composição não seria a ausência do excipiente/diluyente solúvel, mas sim a presença de um excipiente não solúvel na camada intragranular. Restando, portanto, outra dúvida em relação à qual seria de fato a característica essencial da composição, que em alguns momentos é a ausência de um excipiente solúvel, em outros é a presença de um excipiente solúvel e em outros é a presença de um excipiente não solúvel.

(...) a característica essencial chave sendo a **camada intragranular compreendendo um excipiente não solúvel** (Cumprimento de exigência preliminar, petição nº 870210114868, página 4, grifo nosso)

Dessa forma, o RD não provê de forma completa as informações necessárias para um técnico no assunto reproduzir a tecnologia em sua totalidade sem experimentação indevida. Portanto, o RD não atende ao artigo 24 da LPI.

Além do mais, como as reivindicações independentes indicam que a composição é isenta de um excipiente/dilúente solúvel e o relatório descritivo indica que as composições podem conter um excipiente/dilúente solúvel, o QR também não está suportado pelo RD, descumprindo o artigo 25 da LPI.

3.40 **Qualquer inconsistência entre o relatório descritivo e o quadro reivindicatório não deve ser aceita**, já que traz dúvidas à extensão da proteção e faz com que o quadro reivindicatório não seja claro ou não tenha fundamentação no relatório descritivo. Tal inconsistência pode ser: (ii) Inconsistência referente a características aparentemente essenciais - Se for do conhecimento geral da técnica ou do estabelecido ou implícito na invenção, que determinada característica técnica presente no relatório descritivo é considerada essencial para a realização da invenção, mas não for mencionada em uma reivindicação independente, tal reivindicação não deve ser permitida pelo examinador, com base no artigo 25 da LPI. (Resolução nº 124/2013).

Adicionalmente, a requerente não pode concordar com a afirmação de que a **única característica essencial** da sua suposta invenção é a **presença de um excipiente não solúvel** e todas as demais características são modalidades preferidas, **sendo supostamente opcionais a “escolha de excipiente não solúvel, o grau de crospovidona e as quantidades de cargas, crospovidona e aglutinante”** (Cumprimento de exigência preliminar, petição nº 870210114868, página 4). Em que pese a titular fazer tal afirmação, não foi demonstrado no RD que as composições mantêm as características dispersivas na presença e na ausência de crospovidona e/ou aglutinante; assim como não foi demonstrada a característica dispersiva em relação às respectivas quantidades de crospovidona e/ou aglutinante, quando presentes.

É de conhecimento do estado da técnica que a presença de aglutinantes altera o tempo de desintegração e dissolução de formas farmacêuticas sólidas. Além disso, a crospovidona é um potente agente desintegrante e bastante conhecido por um técnico no assunto como um super-desintegrante¹¹. A crospovidona é descrita como um super-desintegrante e apresenta resultados satisfatórios quando usada em concentração entre 2 e 5%, especialmente em processos de granulação úmida. Em contato com água, a crospovidona rapidamente forma uma camada de hidratação em torno das partículas sólidas e leva à formação de poros. A crospovidona, devido à sua estrutura, comporta-se como uma malha e evita a perda da água presa nos poros formados. Seu mecanismo de ação desintegrante é descrito como sendo semelhante

¹¹ Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME (Eds.). Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009.

ao da celulose microcristalina¹².

Não se pode esperar que um técnico no assunto possa prever as formas adequadas de reproduzir uma composição dispersível com base na afirmação da titular de que a única característica essencial é a presença de um excipiente não solúvel, sendo que todo o conteúdo do RD demonstra que há outros componentes da composição com potencial participação no resultado desejado:

3.95 No entanto, **se todo o conteúdo do pedido transmite a impressão de que uma função deve ser realizada de uma maneira particular, sem nenhum indício de que meios alternativos estão previstos, e uma reivindicação é formulada de tal forma a abranger outros meios, ou todos os meios, da realização da função, então tal reivindicação não é admissível.** Neste caso, o relatório descritivo não traz suporte ao quadro reivindicatório quando o mesmo se limita a afirmar, em termos vagos, que outros meios podem ser utilizados, se não há clareza em relação ao que eles podem ser ou como eles podem ser usados, violando, desta forma o artigo 25. Caberá, deste modo, a reformulação da reivindicação com intuito de restringi-la. (Resolução n° 124/2013, grifo nosso).

3.44 A patenteabilidade da invenção depende do efeito técnico alcançado, logo **as reivindicações devem ser formuladas de modo a incluir todas as características técnicas que são consideradas essenciais** para o alcance do efeito técnico, contidas no relatório descritivo. (Resolução n° 124/2013, grifo nosso).

A ausência de fundamentação das afirmações da titular, que se limita a afirmar que “as características referidas são todas modalidades preferidas” sem que o RD indique qualquer resultado técnico que embase tal afirmação, é problemática e é uma clara infração ao artigo 25 da LPI. A indicação dos fundamentos teóricos que justifiquem o funcionamento e resultados alcançados da invenção deve ser apresentada no RD como forma de se melhor entender a invenção.

2.16 A descrição dos **fundamentos teóricos que justifiquem o funcionamento e resultados alcançados da invenção deve ser apresentada no relatório descritivo** como forma de se melhor entender a invenção, porém a mesma não é determinante para a suficiência descritiva, uma vez que este critério exige apenas que haja uma descrição que permita a implementação da invenção por um técnico no assunto. Nos casos em que tal descrição seja considerada essencial para a busca e análise do pedido, e para a melhor compreensão da invenção, a mesma deverá estar sempre presente. (Resolução n° 124/2013, grifo nosso).

Por mais que essa indicação não seja colocada como determinante para o cumprimento do artigo 25 da LPI, a sua ausência, nesse caso, impede que um técnico no assunto entenda a contribuição da invenção para o estado da técnica ao qual a mesma pertence, o que inevitavelmente leva a experimentação adicional para sua plena realização a partir do revelado no relatório descritivo, o que infringe o artigo 24

¹² Ramírez DG, Robles LV, Contrasting the crosopvidones functionality as excipients for direct Compression. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 51(1), 2015.

2.15 Neste contexto, deve ser assegurado que o pedido contenha informação técnica suficiente para permitir que um técnico no assunto: (i) coloque a invenção em prática, tal como reivindicada, **sem experimentação indevida**; e (ii) **entenda a contribuição da invenção para o estado da técnica** ao qual a mesma pertença. Por experimentação indevida entende-se quando um técnico no assunto, a partir do revelado na invenção, necessita de experimentação adicional para realizar a mesma. (Resolução nº 124/2013, grifos nossos).

A fundamentação no RD e a suficiência descritiva são condições interrelacionadas e, se o relatório descritivo falha em fornecer dados para o técnico no assunto realizar a "invenção" **ao longo de todo o campo reivindicado**, há descumprimento tanto do artigo 24 quanto do artigo 25.

3.91 Deve-se notar que, apesar de uma objeção de **falta de fundamentação ser uma objeção nos termos do artigo 25 da LPI**, a mesma pode muitas vezes, como nos exemplos do item 3.94, também ser considerada como uma **objeção de insuficiência descritiva da invenção nos termos do artigo 24 da LPI** (vide item 2.13). Neste contexto, a objeção reside no fato de que o pedido, tal como revelado, é insuficiente para permitir a um técnico no assunto realizar a "invenção" ao longo de todo o campo reivindicado, embora suficiente em relação a uma "invenção" mais restrita. Ambas as condições são exigidas para fazer valer o princípio de que a redação de uma reivindicação deve ser fundamentada no relatório descritivo do pedido." (Resolução nº 124/2013, grifos nossos).

Em complemento, a Resolução nº 124/2013 determina que:

2.01 O examinador deve verificar se o modo de apresentação do relatório descritivo atende ao que se segue:

- Indicar e descrever o estado da técnica entendido como relevante pelo depositante para a compreensão da invenção; **destacando os problemas técnicos existentes**;
- revelar a invenção, tal como reivindicada, **de modo que o problema técnico e sua solução possam ser entendidos**, e **estabelecer quaisquer efeitos vantajosos da invenção em relação ao estado da técnica relevante**;
- **ressaltar, nitidamente, a novidade e evidenciar o efeito técnico alcançado**; (Resolução nº 124/2013, grifos nossos)

Em relação ao estado da técnica, a titular se limita a afirmar que existem apenas formulações farmacêuticas de fumarato de bedaquilina para a população adulta, não existindo sequer iniciativas para o desenvolvimento de formulações pediátricas. No entanto, apesar de afirmar que "para a população pediátrica, pode ser desejado ter um comprimido dispersível, e isto pode também proporcionar desafios adicionais" **a titular não destacou quais os problemas técnicos das formulações adultas que inviabilizam seu uso por populações pediátricas e tampouco destacou quais os desafios ao desenvolvimento de comprimidos dispersíveis**.

Da mesma forma que os problemas do estado da técnica não foram destacados, os efeitos vantajosos da matéria reivindicada em relação ao estado da técnica e os efeitos alcançados também não foram evidenciados no RD. Há, portanto, claro descumprimento dos artigos 24 e 25 da LPI.

Diante do exposto, a requerente acredita haver demonstrado que a patente **BR112017015784-5** falha em atender os critérios de clareza, precisão e suficiência descritiva, descumprindo os artigos 24 e 25 da LPI. Portanto, frente ao não cumprimento do disposto nos artigos 25 e 24 da LPI, a requerente aguarda que a patente **BR112017015784-5** seja declarada nula nos termos do artigo 50 da LPI, inciso II.

V. DO ESTADO DA TÉCNICA DA PATENTE BR122022008466-4

No presente PAN, são citados os documentos do estado da técnica descritos abaixo, todos publicados antes da data de prioridade mais antiga da patente **BR112017015784-5**.

DENOMINAÇÃO	REFERÊNCIA	DATA DE PUBLICAÇÃO
D1	PI0719693-8. Sal fumarato de (alfa S, beta R)-6-bromo-alfa-[2-(demetilamino)etil]-2-metóxi-alfa-1-naftalenil-beta-fenil-3-quinolinaetanol.	03/12/2007
D2	Schreiner T, Schaefer UF, Loth H. Immediate drug release from solid oral dosage forms. J Pharm Sci. 94(1):120-133, 2005.	Janeiro de 2005
D3	Shotton E, Leonard GS. Effect of intragranular and extragranular disintegrating agents on particle size of disintegrated tablets. J Pharm Sci, 65(8):1170-1174, 1976.	Agosto de 1976
D4	Strachan CE. The formulation technology of dispersible tablets. A thesis submitted in partial fulfilment of the requirements of Liverpool John Moores University for degree of Doctor of Philosophy, 2000.	Fevereiro de 2000
D5	Kalavathy DJ, Panduranga KR, Prakash RB. Preparation and evaluation of dispersible tablets of a model antibiotic drug. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 18(1):21-29, 2013.	Jan/Fev 2013

O documento **D1** revela o composto fumarato de bedaquilina e demonstra a sua utilização para obtenção de composições farmacêuticas sólidas para o tratamento de tuberculose. **D1** ensina que as composições podem estar na forma de comprimidos dispersíveis.

O documento **D2** é um artigo científico que divulga estratégias para aumentar o tempo de dispersão de fármacos pouco solúveis a partir de formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos. O documento **D3** divulga o efeito dos agentes desintegrantes intragranulares e extragranulares em comprimidos dispersíveis. A celulose microcristalina aqui descrita é usada como único excipiente/diluyente insolúvel para as camadas intragranular e extragranular. O documento **D4** divulga comprimidos dispersíveis que contêm diluyente/excipientes não solúvel, incluindo celulose

microcristalina, e são isentas de amido. O documento **D5** fornece o uso de celulose microcristalina, inclusive como diluente/excipiente na composição de comprimidos dispersíveis.

VI. DA FALTA DE ATIVIDADE INVENTIVA DAS REIVINDICAÇÕES 1 A 17

Apesar da falta de clareza e precisão das reivindicações, assim como a inexatidão do seu suporte no relatório descritivo, a requerente apresenta abaixo a análise de patenteabilidade da BR784.

Conforme as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente – Bloco II – Patenteabilidade (Resolução nº 169, de 15 de julho de 2016) a atividade inventiva é avaliada conforme as seguintes etapas:

- 5.9 Três etapas são empregadas para determinar se uma invenção reivindicada é óbvia quando em comparação com o estado da técnica:
- (i) determinar o estado da técnica mais próximo;
 - (ii) determinar as características distintivas da invenção e/ou o problema técnico de fato solucionado pela invenção; e
 - (iii) determinar se, diante do problema técnico considerado, e partindo-se do estado da técnica mais próximo, a invenção é ou não óbvia para um técnico no assunto.

Dessa forma, considera-se como **(i) estado da técnica mais próximo** o **documento D1**, que revela composições de fumarato de bedaquilina, nas formas de comprimidos ou cápsulas e não traz qualquer restrição ou dificuldade para a administração das composições em crianças.

Conforme os ensinamentos de **D1**, o fumarato de bedaquilina pode ser formulado em diversos tipos diferentes de composição farmacêutica para administração aos pacientes. É demonstrado que as formas farmacêuticas de administração oral são preferíveis pela facilidade de administração, especialmente as cápsulas e os comprimidos. Nesse caso, as composições podem estar na forma de pós, pílulas, cápsulas ou comprimidos e contêm veículos sólidos como diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e semelhantes. **Também estão previstas preparações na forma sólida, que se destinam a ser convertidas, pouco antes da utilização, em preparações na forma líquida (D1, páginas 5 e 6).**

Na patente BR784, a presença de excipientes/diluentes não solúveis nas composições orais de fumarato de bedaquilina foram definidas no trecho a seguir:

[0041] É indicado aqui que as composições (p.ex., composições de comprimidos) da invenção contêm um excipiente/diluente não solúvel. A não ser que o excipiente seja já especificado, tal excipiente/diluente pode ser amido, celulose em pó, celulose microcristalina (tal como celulose microcristalina silicificada), fosfatos de cálcio (p.ex., fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio dibásico di-idratado), carbonato de cálcio, sulfato de cálcio ou similares (ou suas combinações, i.e., excipientes não solúveis coprocessados; outros que podem ser considerados incluem óleos hidrogenados tipo cera e similares). É entendido que **o excipiente/diluente não solúvel o mais preferencial é celulose microcristalina (p.ex., celulose microcristalina silicificada)** porque isto resulta em composições com



propriedades intrínsecas que são vantajosas. (Patente BR112017015784-5, parágrafo [0041], grifo nosso).

As composições de **D1** podem conter como excipientes, compostos como carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, fosfato de cálcio tribásico, sulfato de cálcio, **celulose microcristalina incluindo celulose microcristalina silicificada**, celulose em pó, dextratos, dextrina, excipiente dextrose, frutose, caulim, lactitol, lactose anidra, lactose monohidrato, manitol, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado, cloreto de sódio, sacarose ou açúcar compressível, além de coprocessados de lactose monohidratada e celulose microcristalina (75:25) ou celulose microcristalina e dióxido de silício coloidal (98:2). **Preferencialmente, D1 indica** a lactose monohidratada, especialmente malha 200, **celulose microcristalina** ou amido de milho.

Dessa forma, tanto a obtenção de composições orais de fumarato de bedaquilina, quanto a obtenção dessas composições na forma dispersível já eram previstas no estado da técnica. Além disso, a presença de excipientes/diluentes não solúveis nas composições, inclusive de celulose microcristalina e celulose microcristalina silicificada, também já estava prevista em **D1**.

A falta de clareza e precisão das reivindicações poderia levar à incorreta interpretação de que a característica distintiva da matéria reivindicada na BR784 poderia ser a ausência de um excipiente/diluyente solúvel que é amido, no entanto, não se pode caracterizar uma composição apenas pelo que ela não contém.

Resta, portanto, como **(ii) característica distintiva** da matéria reivindicada na BR784 o **uso de um excipiente/diluyente insolúvel, tal como celulose microcristalina ou celulose microcristalina silicificada**, para obtenção de comprimidos dispersíveis de fumarato de bedaquilina.

Partindo-se, portanto, para a etapa da avaliação da atividade inventiva, é necessário determinar se, diante do problema técnico considerado, e partindo-se do estado da técnica mais próximo, a invenção é ou não óbvia para um técnico no assunto.

Segundo a argumentação da própria titular, o problema técnico a ser resolvido seria “fornecer composições que sejam adequadamente dispersíveis”. A pergunta que se faz então é se seria óbvio para um técnico no assunto que composições contendo apenas celulose microcristalina poderiam ter tempo de desintegração e dissolução adequados para obtenção de comprimidos dispersíveis de fumarato de bedaquilina.

Cabe lembrar que o relatório descritivo da BR784 não traz fundamentos teóricos ou resultados de tempo de desintegração comparativos entre composições com e sem amido.

Apesar de ser indicado no parágrafo [0015] do RD que as composições da BR784 poderiam se dispersar em água em até 90 segundos e ser indicado no parágrafo [0017] que as composições do estado da técnica não poderiam se dispersar nesse mesmo intervalo de 90 segundos (páginas 38 e 39), **os resultados de dispersão das composições do estado da técnica não passam de 70 segundos**.

Os exemplos experimentais não trazem quaisquer composições contendo amido, mas indicam composições contendo manitol ou combinação de celulose microcristalina silicificada com glicose monohidratada. O tempo de dispersão dessas composições foi entre 30 e 70 segundos e 40 e 70 segundos, respectivamente (Figura 2):

1) Efeito de enchimento intragranular

Ingrediente			
Parte Intragranular			
TMC207	24,18	24,18	24,18
Celulose Microcristalina silicificada	14,91	29,82
Manitol	29,82
Glucose monohidratada	14,91
Crospovidona	3,0	3,0	3,0
Dióxido de Silício Coloidal	2,0	2,0	2,0
Hipromelose 5 cps	3,0	3,0	3,0
Polissorbato 20	0,2	0,2	0,2
Parte Extragranular			
Celulose Microcristalina silicificada	32,3	32,3	32,3
Crospovidona	3,0	3,0	3,0
Dióxido de Silício Coloidal	0,5	0,5	0,5
Fumarato de Estearila de Sódio	2,0	2,0	2,0
Total (mg)	100	100	100
Tempo de dispersão*(seg)	30-70	40-70	40-50
Dureza (N)	20-31	24-31	25-40

Figura 2: Tempo de dispersão de formulações contendo celulose microcristalina silicificada na porção intragranular (Patente BR112017015784-5, páginas 38 e 39)

No experimento seguinte, foi realizada comparação entre um excipiente/dilúente solúvel, o manitol, e um excipiente/dilúente não solúvel, a celulose microcristalina silicificada. Novamente, é preciso mencionar que não há quaisquer composições contendo amido. O tempo de dispersão das composições testadas neste exemplo foi de 60 e 45 segundos, respectivamente (Figura 3):

2) Efeito de enchimentos extragranulares

Ingredientes		
Parte Intragranular		
TMC207	24,18	24,18
Celulose Microcristalina silicificada	29,82	29,82
Crospovidona	3,0	3,0
Dióxido de Silício Coloidal	2,0	2,0
Hipromelose 5 cps	3,0	3,0
Polissorbato 20	0,2	0,2
Parte Extragranular		
Manitol	32,3
Celulose Microcristalina silicificada	32,3
Crospovidona	3,0	3,0
Dióxido de Silício Coloidal	0,5	0,5
Fumarato de Estearila de Sódio	2,0	2,0
Total	100	100
Tempo de dispersão*(seg)	60	45
Dureza (N)	19-25	20-27

Figura 3: Tempo de dispersão de formulações contendo celulose microcristalina silicificada na porção extragranular (Patente BR112017015784-5, página 39)

Apesar desses resultados, mostrados pelo próprio RD da BR784, a titular afirmou que as “formulações prévias podem não ter propriedade de dispersibilidade comparáveis, e mais particularmente elas (...) podem se dispersar em um tempo de

mais do que 90 segundos” (RD, página 6, parágrafo [0017]). Essa é uma afirmação extremamente incorreta e é inadmissível que seja aceita tamanha inconsistência em uma patente.

Cabe ainda salientar que não foi avaliado o papel do desintegrante^{13,14}, do tensoativo¹⁵ e do tamanho de partícula^{14,16} no tempo de dispersão, todos elementos que um técnico no assunto espera que afetem a dispersão do ativo no meio.

O tamanho de partícula foi indicado no parágrafo [0019] como um requisito meramente farmacopeico. No entanto, um técnico no assunto saberia que a superfície de contato, diretamente relacionada ao tamanho de partícula, inclusive da matéria-prima, é extremamente relevante no tempo de dispersão, dissolução e desintegração de comprimidos.

Como já mencionado, é bastante conhecido que a presença de aglutinantes altera o tempo de desintegração e dissolução de formas farmacêuticas sólidas. Além disso, a crospovidona é um potente agente desintegrante e bastante conhecido por um técnico no assunto como um super-desintegrante¹⁷. A crospovidona é descrita como um super-desintegrante e apresenta resultados satisfatórios quando usada em concentração entre 2 e 5%, especialmente em processos de granulação úmida. Em contato com água, a crospovidona rapidamente forma uma camada de hidratação em torno das partículas sólidas e leva à formação de poros. A crospovidona, devido à sua estrutura, se comporta como uma malha e evita a perda da água presa nos poros formados. Seu mecanismo de ação desintegrante é descrito como sendo semelhante ao da celulose microcristalina¹⁸.

Em vista desses dados apresentados, fica evidente que as composições da BR784 não foram capazes de superar as composições do estado da técnica no que se refere à capacidade de dispersão sendo, portanto, apenas uma alternativa ao estado da técnica.

Retornando à pergunta que se faz para **(iii) avaliação da atividade inventiva**: a requerente demonstra abaixo que **é óbvio para um técnico no assunto que composições contendo apenas celulose microcristalina poderiam ter tempo de desintegração e dissolução adequados para obtenção de comprimidos dispersíveis de fumarato de bedaquilina.**

O fumarato de bedaquilina é um fármaco de classe II na classificação

¹³ Pabari RM, Jamil A, Kelly JG, Ramtoola Z. Fast disintegrating crystalline solid dispersions of simvastatin for incorporation into orodispersible tablets. *Int J Pharm Investig.* 4(2):51-9, 2014.

¹⁴ Hirasawa N, Ishise S, Miyata H, Danjo K. Application of nilvadipine solid dispersion to tablet formulation and manufacturing using crospovidone and methylcellulose as dispersion carriers. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 52(2):244-7, 2004.

¹⁵ Savjani KT, Gajjar AK, Savjani JK. Drug solubility: importance and enhancement techniques. *ISRN Pharm.* 2012;2012:195727. doi: 10.5402/2012/195727. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22830056; PMCID: PMC3399483. “*The use of surfactants to improve the dissolution performance of poorly soluble drug products is probably the basic, primary, and the oldest method.*” (página 6)

¹⁶ Chaumeil JC. Micronization: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 20(3):211-215, 1998.

¹⁷ Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME (Eds.). *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* 6th Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009.

¹⁸ Ramírez DG, Robles LV, Contrasting the crospovidones functionality as excipients for direct Compression. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences,* 51(1), 2015.

biofarmacêutica (BCS-II)^{19,20,21}. Isso significa que é um composto de baixa solubilidade. Dessa forma, a obtenção de composições dispersíveis do fumarato de bedaquilina deve inevitavelmente incluir estratégias farmacotécnicas para garantir a rápida desintegração dos comprimidos assim como rápida dissolução.

O documento **D2** ensina estratégias para obtenção de composições para rápida liberação de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas. Baseado apenas em experimentos *in vitro*, **D2** ensina e embasa matematicamente suas descobertas com base na análise de 12 formulações diferentes, das quais duas continham como único excipiente a celulose (F4 e F5), sendo a F5 com celulose microcristalina, e duas continham como único excipiente o amido (F6 e F7). **D2** demonstra que a adição de um tensoativo ao meio aumenta a velocidade de dissolução das composições e efeito de mesma magnitude é observado quando se acrescenta determinados excipientes às formulações (lactose, celulose ou amido).

Dessa forma, com base em **D1** e **D2**, um técnico no assunto poderia esperar com elevada expectativa de sucesso que fosse possível obter composições dispersíveis de fumarato de bedaquilina tanto com amido, quanto com celulose microcristalina.

Existem ainda diversos documentos do estado da técnica que demonstram que já era largamente conhecido, à época da prioridade mais antiga da BR784, que é possível obter comprimidos dispersíveis com celulose microcristalina. Existem ainda documentos que expressamente indicam que pode ser preferível a obtenção de comprimidos dispersíveis sem amido.

O documento **D3** divulga o efeito dos agentes desintegrantes intragranulares e extragranulares nos tamanhos das partículas do comprimido desintegrado. Conforme os ensinamentos de **D3**, a celulose microcristalina pode ser usada como único excipiente/diluyente insolúvel tanto para a camada intragranular, quanto para a camada extragranular.

O documento **D4** divulga composições que contêm celulose microcristalina e são isentas de amido. Especialmente, **D4** antecipa que componentes muito solúveis devem ser evitados devido à formação de uma camada viscosa que retarda a penetração de água na formulação e, conseqüentemente, aumenta o tempo de dispersão (**D4**, página 20). Em complemento, **D4** ensina que a celulose microcristalina é um excelente diluyente/excipiente para comprimidos dispersíveis em razão de suas propriedades de compressibilidade, baixa friabilidade e desintegração (**D4**, página 25). Especificamente sobre processos de granulação úmida, **D4** ensina que a celulose microcristalina pode ser acrescentada intra ou extragranularmente e que os melhores resultados são alcançados quando o excipiente está presente em ambos.

O documento **D5** foi mencionado na exigência preliminar publicada pelo INPI em 21/09/2021 como documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância. **D5** fornece o uso de celulose microcristalina,

¹⁹ Esse dado já era de conhecimento do técnico no assunto à época da prioridade mais antiga da BR784 conforme o Committee for medicinal products for human use (CHMP) of European Medicines Agency. CHMP assessment report. Publicação: 19 dezembro 2013. (Anexo 6)

²⁰ Amidon, GL; Lennernas, H; Shah, VP; Crison, JR. Pharm. Res., 12: 413-20, 1995.

²¹ Budha, N; Lee, R; Meibohm, B. Biopharmaceutics, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antituberculosis Drugs. Current Medicinal Chemistry, 15(8): 809-825, 2008.



inclusive como solvente/excipiente na composição de comprimidos dispersíveis. Foi ensinado que a celulose microcristalina possui alta compressibilidade que permite a obtenção de comprimidos sólidos com baixa friabilidade. **D5** também antecipa que em processos de granulação úmida, como o usado nos exemplos da BR784, os desintegrantes podem ser adicionados intragranularmente, extragranularmente ou em ambas as camadas. Além disso, **D5** revela que as composições extragranulares se desintegram muito mais rapidamente do que as intragranulares, mas as composições intragranulares proporcionam uma dispersão de partículas muito mais fina e a adição combinada representa o melhor compromisso.

Importante mencionar que as reivindicações 2 a 17 não acrescentam elementos técnicos suficientes para demonstrar qualquer atividade inventiva.

Dessa forma, é óbvio que a utilização de um excipiente insolúvel, em particular a celulose microcristalina e especialmente na fracção intragranular de uma formulação de comprimido, leva à obtenção de um comprimido dispersível com as propriedades desejadas.

Resta, portanto, demonstrado que, com base em **D1** e **D2** (ou **D3/D4/D5**), um técnico no assunto poderia esperar com elevada expectativa de sucesso que é possível obter composições dispersíveis de fumarato de bedaquilina tanto com amido, quanto com celulose microcristalina.

À luz das divulgações de D1 e D2 (ou D3/D4/D5), um técnico versado no assunto teria chegado às composições reivindicadas na patente BR112017015784-5 apenas por meio de raciocínio lógico e linear sendo a invenção óbvia frente ao estado da técnica.

VII. DA PATENTE

Diante do exposto, a requerente acredita haver demonstrado que a patente **BR112017015784-5** falha em atender os critérios de atividade inventiva, clareza, precisão e suficiência descritiva, descumprindo os artigos 8º, 13, 24 e 25 da LPI.

Portanto, frente ao não cumprimento do disposto nos artigos 8º, 13, 24 e 25 da LPI, a requerente aguarda que a patente **BR112017015784-5** seja declarada nula nos termos do artigo 50 da LPI, incisos I e II.

Rio de Janeiro, 30 de novembro de 2023



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



Camila Monteiro Cruz

Camila Monteiro Cruz
Farmacêutica, Mestre em Ciências Farmacêuticas
Especialista em Propriedade Intelectual

Caroline Thays Scopel

Caroline Thays Scopel
Farmacêutica, Doutora em Saúde Pública
CRF/RJ 20.318

Alan Rossi

Alan Rossi Silva
OAB/RJ 231.800

LISTA DE DOCUMENTOS ANEXOS:

ANEXO 1 (D1): PI0719693. Sal fumarato de (alfa S, beta R)-6-bromo-alfa-[2-(demetilamino)etil]-2-metóxi-alfa-1-naftalenil-beta-fenil-3-quinolinaetanol.

ANEXO 2 (D2): Schreiner T, Schaefer UF, Loth H. Immediate drug release from solid oral dosage forms. J Pharm Sci. 94(1):120-133, 2005.

ANEXO 3 (D3): Shotton E, Leonard GS. Effect of intragranular and extragranular disintegrating agents on particle size of disintegrated tablets. J Pharm Sci, 65(8):1170-1174, 1976.

ANEXO 4 (D4): Strachan CE. The formulation technology of dispersible tablets. A thesis submitted in partial fulfilment of the requirements of Liverpool John Moores University for degree of Doctor of Philosophy, 2000.

ANEXO 5 (D5): Kalavathy DJ, Panduranga KR, Prakash RB. Preparation and evaluation of dispersible tablets of a model antibiotic drug. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 18(1):21-29, 2013.

ANEXO 6: Committee for medicinal products for human use (CHMP) of European Medicines Agency. CHMP assessment report. Publicação: 19 dezembro 2013.

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 Abrasco

ANEXO 11: Ata de eleição de Diretoria da Abrasco

ANEXO 12: Procuração da Abrasco