



Apresentação de subsídios ao exame técnico

Número do Processo: BR 11 2020 006783 0

Dados do Interessado

Interessado 1 de 4

Nome ou Razão Social: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AIDS

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 29263068000145

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Associação com intuito não econômico

Endereço: Avenida Presidente Vargas, 446 - 13º andar

Cidade: Rio de Janeiro

Estado: RJ

CEP: 20071907

País: Brasil

Telefone: (21) 2223-1040

Fax:

Email: carolinne@abiaids.org.br

Interessado 2 de 4

Nome ou Razão Social: FEDERAÇÃO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 00679357000148

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Associação com intuito não econômico

Endereço: Rua Barão de Itapetininga, 255, 11º andar, Conjunto 1105

Cidade: São Paulo

Estado: SP

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Interessado 3 de 4

Nome ou Razão Social: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 00665448000124

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Associação com intuito não econômico

Endereço: Avenida Brasil, nº 4365 - Campus da Fundação Oswaldo Cruz,
Manguinhos

Cidade: Rio de Janeiro

Estado: RJ

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Nome ou Razão Social: REDE NACIONAL DAS PESSOAS QUE VIVEM COM HIV E AIDS -
NÚCLEO PE

Tipo de Pessoa: Pessoa Física

CPF/CNPJ: 45021295420

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Presidente, diretor, gerente e supervisor de organismo internacional
e de organização não-governamental

Endereço: Rua dos Médicos, 68 - Boa Vista

Cidade: Recife

Estado: PE

CEP:

País: BRASIL

Telefone:

Fax:

Email:

Referência Petição

Pedido : BR112020006783-0

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Esclarecimento	Subsidio BR112020006783.pdf
Anterioridades (anexos 1-6)	Anexos 1-6.pdf
Procuração	Abia Estatuto+ata+procuração.pdf
Procuração	Fenafar Estatuto+ata+procuração.pdf
Procuração	Abrasco Estatuto+ata+procuração.pdf

Declaração de veracidade

☒ Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

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

Número do pedido: **BR112020006783-0 (WO2019074826)**

Data de depósito: **08/10/2018**

Prioridade unionista: **US 62/634,317 23/02/2018**

US 62/571,863 13/10/2017

Depositante: **VIIV HEALTHCARE COMPANY (US)**

Título: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDO EM BICAMADAS**

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AÍDS - 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);

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

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 13 e 14), por seu advogado (anexo 15);

REDE NACIONAL DAS PESSOAS QUE VIVEM COM HIV E AÍDS - NÚCLEO PE - RNP+ PE, pessoa física, representada por José Candido da Silva por meio do CPF nº 450.219.954-20, com sede na Rua dos Medicis, 68 - Boa Vista, Recife - PE

vem respeitosamente à presença de Vossa Senhoria, com fulcro no artigo 31 da Lei nº 9.279/1996 - Lei da Propriedade Industrial (LPI), apresentar o presente

SUBSÍDIO AO EXAME TÉCNICO

do pedido de patente **BR112020006783-0**, com base nos fatos e fundamentos a seguir.

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

A legitimidade das organizações que apresentam o presente subsídio ao exame técnico, nos termos do artigo 31 da LPI, 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.

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 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 da população brasileira. Mais informações sobre o GTPI/Rebrip podem ser consultadas em www.deolhonaspateentes.org.

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.

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

A presente petição é motivada pela apresentação da manifestação da depositante, protocolada sob nº 870220110364 em 29/11/2022. A manifestação trata-se da resposta ao parecer técnico do INPI exarado em 20/09/2022, por meio da RPI nº 2698 ao pedido **BR112020006783-0** (doravante mencionado como BR6783).

A presente subsidiante, verificando que o teor da manifestação apresentada pela depositante não é capaz de superar as falhas de patenteabilidade do pedido BR6783, utiliza-se da permissão dada pelo artigo 31 da Lei de Propriedade Industrial (LPI) nº 9279/1996¹ e vem perante V.S.^a apresentar apontamentos como forma de subsidiar o exame técnico do referido pedido de patente.

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

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

² Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI. Instrução Normativa nº 30, de 4 de dezembro de 2013. Estabelecimento de normas gerais de procedimentos para explicitar e cumprir dispositivos da Lei



II. DO PROCESSO ADMINISTRATIVO

Os principais eventos já ocorridos no processo administrativo do pedido BR6783 estão resumidos abaixo:

1. Em 08/10/2018, o pedido de patente BR6783 foi depositado pela empresa ViiV Healthcare Company, doravante denominada como depositante, por meio da entrada em fase nacional do pedido PCT US2018/054825, cuja data de prioridade mais antiga é 13/10/2017 referente ao pedido norte-americano US62/571,863. O quadro reivindicatório (QR) apresentado na solicitação de entrada na fase nacional, em 03/04/2020, continha 13 reivindicações, sendo apenas uma independente, referente a uma formulação, e as demais dependentes referentes a um comprimido.
2. O pedido de exame foi peticionado em 08/10/2021 e, na mesma data, o QR foi modificado por meio da petição de nº 870210093506. Além das 13 reivindicações iniciais, houve aumento de matéria reivindicada pela inclusão das reivindicações de uso e “invenção”.
3. Em 20/09/2022, por meio da RPI nº 2698, foi publicado despacho de código 6.23, referente a uma exigência preliminar. Na exigência, são elencadas seis anterioridades, sendo cinco documentos de particular relevância que implicam em falta de atividade inventiva do pedido BR6783.
4. Na resposta da depositante, peticionada em 29/11/2022, foi apresentado novo QR de 6 reivindicações, sendo duas independentes de formulação e 4 dependentes de comprimido. A respeito da novidade e atividade inventiva, a depositante citou que a matéria pleiteada se refere a um comprimido de bicamada específico, resultado de uma seleção criteriosa de ingredientes e com benefícios de farmacocinética e perfil de dissolução demonstrados em seus exemplos 3 e 4.

III. DA MATÉRIA REIVINDICADA NO PEDIDO BR112020006783-0

O QR em exame apresenta as 6 reivindicações indicadas abaixo:

1. Formulação de comprimido em bicamadas, caracterizada pelo fato de que compreende: uma primeira camada compreendendo	
Componente	Quantidade mg/comprimido
Lamivudina	300,0
Celulose microcristalina	277,5
Amido glicolato de sódio	18,0
Estearato de magnésio	4,5
e uma segunda camada compreendendo	

de Propriedade Industrial - Lei nº 9279, de 14 de maio de 1996, no que se refere às especificações dos pedidos de patente. [S. I.].



Componente	Quantidade mg/comprimido
Dolutegravir sódico	52,6
Manitol	145,4
Celulose microcristalina	60,0
Povidona	15,0
Amido glicolato de sódio	15,0.

2. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os componentes da segunda camada estão presentes como componentes intragranulares.

3. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a segunda camada compreende ainda:

Componente	Quantidade mg/comprimido
Amido glicolato de sódio	6,0
Estearil fumarato de sódio	6,0

presentes como componentes extragranulares.

4. Comprimido de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente um revestimento de filme.

5. Formulação de comprimido em bcamadas, caracterizada pelo fato de que compreende:

Componente	Faixa Exemplar (90%-110%) mg/comprimido
Lamivudina	270,0 - 330,0
Dolutegravir sódico	47,3 - 57,8
Celulose microcristalina	303,8 - 371,3
Amido glicolato de sódio	35,1 - 42,9
Estearato de Magnésio	4,1 - 4,9
D-Manitol	130,8 - 159,9
Povidona	13,5 - 16,5
Estearil fumarato de sódio	5,4 - 6,6
Água Purificada	q.s.

6. Comprimido, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente um revestimento de filme.

IV. DA FALTA DE CLAREZA, PRECISÃO, SUPORTE NO RELATÓRIO DESCRITIVO E SUFICIÊNCIA DESCRITIVA

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.

Em que pese a afirmação da depositante de que a composição pleiteada se trata do resultado de uma seleção criteriosa de ingredientes e com benefícios específicos, é importante discutir a clareza e a precisão das reivindicações, assim como o suporte no relatório descritivo (RD).



As reivindicações pleiteiam composições amplas, não incluem todas as características técnicas essenciais para sua reprodução e não esclarecem qual seria a seleção criteriosa à qual a depositante se refere, o que traz dúvidas ao técnico no assunto sobre a correta forma de realização da tecnologia.

Por exemplo, as reivindicações 5 e 6 são generalizações inaceitáveis da matéria descrita nas reivindicações 1 a 4. Essas reivindicações supostamente se referem a um comprimido bcamada, mas não é feita qualquer diferenciação em relação a qual componente se encontra em cada camada, além dos componentes intra e extragranulares.

Não se pode esperar que um técnico no assunto possa prever as formas adequadas de reproduzir uma composição bcamada com base em afirmações vagas, sendo que o RD fornece um único exemplo de composição bcamada. No RD, não há nenhum exemplo de comprimido que não seja revestido e que não contenha excipientes intra e extragranulares na camada 2, no entanto, as reivindicações independentes (1 e 5) não incluem tais características essenciais. A presença de uma elevada quantidade de desintegrante extragranular na camada 2, conforme ensinado no exemplo 1A, e o emprego de revestimento em ambos os exemplos (1 e 2) tende a afetar bastante a dissolução do DTG.

Uma vez que o relatório descritivo apresenta composições sem demonstrar efetivamente quais são as características essenciais e reivindica composições amplas e imprecisas, um técnico no assunto não poderia prever como obter as composições da invenção. A forma como a matéria é reivindicada é insuficiente para permitir a um técnico no assunto realizá-la ao longo de todo o campo reivindicado sem que seja necessária experimentação indevida e esforço inventivo.

Dessa forma, objeção deve ser feita ao fato de que a matéria pleiteada no pedido BR6783 é demasiadamente ampla e não há comprovação de sua relação com o efeito técnico alegado. A bioequivalência, ou de forma mais geral a farmacocinética de uma composição, depende do conjunto de excipientes usados, de suas quantidades e da forma como são inseridos na composição. Qualquer modificação na composição quali e quantitativa pode afetar drasticamente a distribuição do ativo após administração em um sistema complexo como o organismo humano.

Mesmo que, na improvável possibilidade de apenas um ou outro excipiente ser responsável pela farmacocinética, não houve qualquer tipo de indicação ou comprovação nesse sentido.

Além disso, a apresentação de um único exemplo, sem qualquer indicação dos fundamentos teóricos que justifiquem os resultados alcançados da invenção torna ainda mais difícil ao técnico no assunto reproduzir a matéria reivindicada ao longo de todo seu escopo.

Por mais que a indicação dos fundamentos teóricos não seja determinante para o cumprimento do artigo 25 da LPI, a sua ausência, nesse caso, impede que um técnico no assunto entenda sua contribuição para o estado da técnica ao qual a matéria pertence, o que inevitavelmente leva a experimentação adicional para sua plena realização a partir do revelado no RD, o que infringe o artigo 24 da LPI.

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 RD falha em fornecer fundamentação técnica 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 ainda 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 depositante se limita a afirmar que é desejável a obtenção de composição farmacêutica que forneça uma forma de dosagem única que inclua dolutegravir (DTG) e lamivudina (3TC) em um regime de dois fármacos seguro e eficaz, sem descrever claramente qual o problema técnico enfrentado para obtê-la. Sem clareza em saber qual o problema enfrentado, não há como compreender eventual solução proposta. Portanto, nem o problema técnico e nem sua solução não estão nítidos no pedido BR6783, assim como não estão explícitos os efeitos vantajosos das composições pleiteadas na farmacocinética e no perfil de dissolução.

Diante do exposto, a subsidiante acredita haver demonstrado que o pedido patente **BR112020006783-0** falha em atender os critérios de clareza, precisão e suficiência descritiva, descumprindo os artigos 24 e 25 da LPI.

V. DA PATENTEABILIDADE DO BR112020006783-0

Apesar da falta de clareza, precisão e suficiência descritiva elencadas anteriormente, também foi realizada análise sobre a atividade inventiva do pedido BR6783, a qual é apresentada a seguir.

V.a DO ESTADO DA TÉCNICA DO PEDIDO BR112020006783-0

No presente subsídio ao exame técnico, são citados os documentos do estado da técnica descritos abaixo, todos publicados antes da data de prioridade mais antiga do pedido BR6783 (13/10/2017).

DENOMINAÇÃO	REFERÊNCIA	DATA DE PUBLICAÇÃO
D1	BR112015006558-9. Composição farmacêutica, processo para preparar uma composição farmacêutica, uso de uma composição farmacêutica, e, método para prevenir ou tratar doenças causadas por retrovírus. Depositante: Cipla Limited.	04/07/2017
D2	Girouard MP, Sax PE, Parker RA, Taiwo B, Freedberg KA, Gulick RM, Weinstein MC, Paltiel AD, Walensky RP. The Cost-effectiveness and Budget Impact of 2-Drug Dolutegravir-Lamivudine Regimens for the Treatment of HIV Infection in the United States. Clin Infect Dis. 2016 Mar 15;62(6):784-91. doi: 10.1093/cid/civ981. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26658053; PMCID: PMC4772845.	09/12/2015
D3	Maggiolo, F., Gulminetti, R., Pagnucco, L. et al. Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. BMC Infect Dis 17, 215 (2017). https://doi.org/10.1186/s12879-017-2311-2	16/03/2017
D4	PI0611634-5. Forma de dosagem farmacêutica unitária. Titulares: Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC.	21/09/2010

D1 é um pedido de patente que descreve composições para o tratamento de infecções por HIV. O documento ensina que a combinação de medicamentos antirretrovirais administrados em uma forma de dosagem única aumenta a adesão dos pacientes ao tratamento pela conveniência trazida ao cronograma de dosagem diária ao qual o paciente é submetido. A solução proposta em **D1** é encontrar agentes terapêuticos adequados para combinação na mesma forma farmacêutica, sendo ensinada a combinação de ao menos um inibidor de integrase, por exemplo o DTG ou seus sais, e pelo menos um agente antirretroviral ou anti-HIV, por exemplo, 3TC ou seus sais. Combinações incluindo DTG e 3TC são mencionadas em exemplos preferenciais.

Além de ensinar que comprimidos de dupla camada podem ser fabricados para as combinações elencadas, **D1** também ensina que carregadores, diluentes,

enchedores, aglutinantes, lubrificantes, deslizantes e desintegrantes podem ser usados como excipientes, incluindo, em seus exemplos específicos, celulose microcristalina, amido glicolato de sódio, estearato de magnésio, manitol, povidona e estearil fumarato de sódio (RD, páginas 17 a 19). Especificamente no Exemplo 3 de **D1** (RD, páginas 26 e 27), é ensinada uma composição de comprimidos bicamada revestidos contendo DTG e 3TC, enquanto no Exemplo 9 (página 33) é ensinada uma composição de comprimidos revestidos contendo DTG e 3TC.

D2 é um estudo de custo efetividade que demonstra as vantagens clínicas e econômicas do uso da associação de DTG e 3TC no tratamento de infecções por HIV.

D3 é um estudo clínico observacional que demonstra a eficácia do uso de DTG e 3TC uma vez ao dia, nas dosagens de 50 mg e 300 mg respectivamente.

D4 é um pedido de patente que ensina a obtenção de comprimidos bicamada como uma forma de dosagem oral unitária multicomponentes, ou seja, como uma alternativa farmacotécnica para a administração simultânea de dois ou mais ativos.

V.b DA FALTA DE ATIVIDADE INVENTIVA

Apresentado o estado da técnica, esta subsidiante apresenta os argumentos pelos quais acredita que a matéria pleiteada no pedido BR6783 não pode ser considerada dotada de atividade inventiva.

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

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

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

O estado da técnica mais próximo do BR6783 é **D1**, um documento que antecipa comprimidos bicamada contendo DTG e 3TC.

As características distintivas da matéria pleiteada consistem na ausência de zidovudina (AZT) e algumas modificações na composição quali e quantitativa de excipientes. Mais especificamente, a composição reivindicada no BR6783 tem, na camada de DTG, menor quantidade de celulose microcristalina, adição de manitol e troca do desintegrante croscarmelose de sódio pela combinação de povidona e amido glicolato de sódio; já na camada de 3TC, a diferença consiste em pequenas mudanças quantitativas, exclusão da zidovudina e do dióxido de silício coloidal e aumento da dose de 3TC. Para pronta referência, são apresentadas as tabelas comparativas abaixo em que as quantidades estão apresentadas em miligramas (mg):

D1	Reiv 1 BR6783	Reiv 3 BR6783
Camada DTG		
Ativo		



Dolutegravir	50	-	-
Dolutegravir sódico	-	52,6*	52,6*
Diluyente			
Celulose microcristalina	415	60	60
Manitol	-	145,4	145,4
Desintegrante			
Amido glicolato de sódio	-	15	21
Povidona	-	15	15
Croscarmelose sódica	25	-	-
Lubrificante			
Estearato de magnésio	5	0	0
Estearil fumarato de sódio	-	0	6
Dióxido de silício coloidal	5	-	-
Camada 3TC			
Ativo			
Zidovudina	300	-	-
Lamivudina	150	300	300
Diluyente			
Celulose microcristalina	269,42	277,5	277,5
Desintegrante			
Amido glicolato de sódio	22,5	18	18
Lubrificante			
Estearato de magnésio	5,63	4,5	4,5
Dióxido de silício coloidal	2,25	-	-
Corante			
Amarelo óxido de ferro	0,2	-	-

*Correspondente a 50 mg de dolutegravir ácido livre

	D1	Reiv 5 BR6783
Ativo		
Dolutegravir	50	-
Dolutegravir sódico	-	52,6*
Lamivudina	150	300 ³
Zidovudina	300	-
Diluyente		
D-Manitol	-	145,4
Celulose microcristalina	684,42	337,55
Desintegrante		
Amido glicolato de sódio	22,5	39,0
Povidona	-	15
Croscarmelose sódica	25	-
Lubrificante		
Estearil fumarato de sódio	-	6
Estearato de magnésio	10,63	4,5
Dióxido de silício coloidal	7,25	-
Corante		

³ A respeito da 3TC, é importante destacar que o uso da dose de 300 mg já era conhecido no estado da técnica, tanto por **D3** quanto por exemplo por: (1) Babafemi Taiwo, Northwestern University. Dolutegravir antiretroviral strategy to promote improvement and reduce drug exposure (ASPIRE). 2014. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02263326/> ou (2) Cahn P, The Huesped Foundation. Dolutegravir-lamivudine as dual therapy in naive HIV-infected patients: a pilot study (PADDLE). 2015. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02211482/> (3) ou mesmo pelo registro do Eпивir® contendo 3TC 300 mg desde 24/06/2002.



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



Amarelo óxido de ferro	0,2	-
------------------------	-----	---

*Correspondente a 50 mg de dolutegravir ácido livre

Seguindo para a etapa (ii), busca-se determinar as características distintivas da invenção e/ou o problema técnico de fato solucionado pela invenção. Em relação ao estado da técnica, o pedido BR6783 se limita a alegar que fornece como solução técnica uma forma de dosagem única que inclua DTG e 3TC e que seja bioequivalente aos comprimidos comerciais Tivicay® e Epivir® quando administrados individualmente no mesmo momento.

Primeiramente, é importante destacar que a descrição dos produtos comerciais unicamente por suas marcas é extremamente reprovável, uma vez que não há garantia alguma de que o produto não será modificado durante a vigência da patente, ou mesmo após a vigência quando o texto do pedido poderia ser uma valiosa fonte de conhecimento. A depositante comete uma falha grave ao não descrever pela sua composição quali e quantitativa os produtos usados na comparação com sua suposta invenção. Tal falha prejudica uma avaliação de atividade inventiva com a acurácia merecida.

Finalmente, para a etapa (iii) deve ser determinado 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.

A esse respeito, cabe salientar que se existem dois compostos usados para determinada finalidade, especialmente se usados geralmente juntos, a associação destes mesmos compostos nas mesmas concentrações para a mesma finalidade não se trata de nada além de mera justaposição, a qual já era conhecida no estado da técnica, conforme evidenciado por **D2** ou **D3**. O uso de comprimidos bicamada para tal finalidade, também já é largamente difundido no estado da técnica, o que é exemplificado em **D4**.

Sendo a característica distintiva a bioequivalência com produtos de mercado, não há qualquer cenário em que tal resultado possa ser considerado dotado de atividade inventiva. A busca por composições bioequivalentes é atividade corriqueira do técnico no assunto e não foi demonstrado no RD qualquer problema técnico em relação à associação específica de DTG e 3TC.

Os excipientes usados nas composições do BR6783 são os mesmos já usados no estado da técnica, especialmente aqueles apresentados em **D1**. Mesmo as pequenas diferenças que podem ser identificadas em relação à composição quali e quantitativa de **D1**, são modificações entre excipientes com as mesmas funções farmacotécnicas e em quantidades muito semelhantes. Algum ajuste seria esperado, simplesmente pela modificação da dose de 3TC e exclusão do AZT dos comprimidos. Além disso, há nítida correlação com os excipientes usados nos comprimidos Tivicay® e Epivir®, conforme suas bulas já disponíveis antes da data de prioridade mais antiga do pedido aqui avaliado (Anexos 5 e 6).

Visto que os excipientes usados são exatamente os mesmos do estado da técnica, é óbvio para um técnico no assunto chegar a composições bioequivalentes. Usar diluentes, agentes desintegrantes, lubrificantes ou similares, já conhecidos, para otimizar o conteúdo dos respectivos comprimidos é um mero exercício de criatividade comum de uma pessoa versada na técnica.

Não se pode dizer que há diferenças que não poderiam ser previstas em relação à propriedade farmacocinética ou à diluição que um técnico no assunto não



pudesse prever, sendo reconhecido que um especialista na técnica poderia prever que os comprimidos de duas camadas exibem a mesma propriedade de dissolução de dois comprimidos administrados simultaneamente.

A falta de atividade inventiva se torna ainda mais explícita quando o resultado técnico que se busca comprovar é a bioequivalência com produtos comerciais. O próprio conceito de bioequivalência é a expectativa de que dois produtos terão essencialmente o mesmo efeito quando administrados em condições similares.

A este respeito, é válido destacar que de acordo com as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente Bloco II, instituídas pela Resolução nº 169, de 15/07/2016, item 5.58, dentre os fatores secundários, a serem considerados no exame de atividade inventiva de um pedido de patente, está a superação de um preconceito ou barreira técnica. De acordo com a referida diretriz, a superação de um preconceito ou barreira técnica ou a prova de que a invenção adotou um caminho contrário ao conhecimento consolidado pelo estado da técnica pode fortalecer uma alegação de presença de atividade inventiva.

No pedido BR6783, o estado da técnica indica claramente um efeito positivo de comprimidos bicamada contendo DTG e 3TC e essencialmente os mesmos excipientes reivindicados. Logo, entende-se que a depositante não propôs qualquer caminho contrário ao que o estado da arte já indicava, mas, sim, seguiu o que os resultados disponíveis, à data de depósito do presente pedido, já apontavam.

Portanto, retomando as etapas de avaliação da atividade inventiva da Resolução nº 169/2016, item 5.9, conclui-se que diante do problema técnico considerado, e partindo-se dos ensinamentos de D1 e do conhecimento geral do estado da técnica, exemplificado em D4, a invenção é óbvia para um técnico no assunto.

Estes fatos evidenciam que a matéria reivindicada no pedido **BR112020006783-0** não pode ser concedida por **falta de atividade inventiva, estando em desacordo com os artigos 8º e 13 da LPI.**

VI. DO PEDIDO

A subsidiante, assim, acredita haver demonstrado que a matéria para qual se requer proteção no pedido **BR112020006783-0** não é dotada de atividade inventiva, além da ausência de clareza, precisão, suporte no relatório descritivo e suficiência descritiva, infringindo os artigos 8º, 13, 24 e 25 da LPI, razão pela qual aguarda que o pedido de patente seja prontamente **INDEFERIDO**.

Rio de Janeiro, 23 de fevereiro de 2024



GRUPO DE TRABALHO SOBRE
PROPRIEDADE INTELECTUAL



Camila Monteiro Cruz

Camila Monteiro Cruz

Farmacêutica, MSc em Ciências Farmacêuticas
Especialista em Propriedade Intelectual

Caroline Scopel

Carolinne Thays Scopel

Farmacêutica, Doutora em Saúde Pública
CRF/RJ 20.318

Susana Rodrigues

Susana Rodrigues Cavalcanti van der Ploeg

OAB/MG 181.499

LISTA DE DOCUMENTOS ANEXOS:

ANEXO 1: BR112015006558-9. Composição farmacêutica, processo para preparar uma composição farmacêutica, uso de uma composição farmacêutica, e, método para prevenir ou tratar doenças causadas por retrovírus. Data de publicação: 04/07/2017. Depositante: Cipla Limited. **(D1)**

ANEXO 2: Girouard MP, Sax PE, Parker RA, Taiwo B, Freedberg KA, Gulick RM, Weinstein MC, Paltiel AD, Walensky RP. The Cost-effectiveness and Budget Impact of 2-Drug Dolutegravir-Lamivudine Regimens for the Treatment of HIV Infection in the United States. Clin Infect Dis. 2016 Mar 15;62(6):784-91. doi: 10.1093/cid/civ981. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26658053; PMCID: PMC4772845. **(D2)**

ANEXO 3: Maggiolo, F., Gulminetti, R., Pagnucco, L. et al. Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. BMC Infect Dis 17, 215 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2311-2>. **(D3)**

ANEXO 4: PI0611634-5. Forma de dosagem farmacêutica unitária. Data de publicação: 21/09/2010. Titulares: Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC. **(D4)**

ANEXO 5: Modelo de Bula do medicamento Epivir® aprovada pela ANVISA em 06/03/2014.

ANEXO 6: Modelo de Bula do medicamento Tivicay® aprovada pela ANVISA em 25/07/2014.

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 Fenafar

ANEXO 11: Ata de eleição de Diretoria da Fenafar

ANEXO 12: Procuração da Fenafar

ANEXO 13: Estatuto Social da Abrasco

ANEXO 14: Ata de eleição de Diretoria da Abrasco

ANEXO 15: Procuração da Abrasco



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112015006558-9 A2



(22) Data do Depósito: 23/10/2013

(43) Data da Publicação Nacional: 04/07/2017

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA PREVENIR OU TRATAR DOENÇAS CAUSADAS POR RETROVÍRUS

(51) Int. Cl.: A61K 31/5365; A61K 31/473; A61K 31/513; A61K 31/52; A61P 31/18.

(30) Prioridade Unionista: 23/10/2012 IN 3093/MUM/2012.

(71) Depositante(es): CIPLA LIMITED.

(72) Inventor(es): GEENA MALHOTRA; SHRINIVAS PURANDARE.

(86) Pedido PCT: PCT GB2013000453 de 23/10/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/064409 de 01/05/2014

(85) Data da Fase Nacional: 24/03/2015

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA PREPARAR MA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA PREVENIR OU TRATAR DOENÇAS CAUSADAS POR RETROVÍRUS. Composição farmacêutica que compreende pelo menos um inibidor de integrase ou seu sal, solvato, complexo, hidrato, isômero, éster, tautômero, anidrato, enantiômero, polimorfo ou pró-medicação e pelo menos um agente antirretroviral ou anti-HIV ou seu sal, solvato, complexo, hidrato, isômero, éster, tautômero, anidrato, enantiômero, polimorfo ou pró-medicação.

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA PREVENIR OU TRATAR DOENÇAS CAUSADAS POR RETROVÍRUS”

Campo da Invenção:

[001] A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo agentes antirretrovirais, ao processo de fabricação desta e ao uso da dita composição para a prevenção, tratamento ou profilaxia de doenças retrovirais nos pacientes em necessidade deste.

Fundamentos e Técnica Anterior:

[002] O vírus da imunodeficiência humana (“HIV”) é o agente causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (“AIDS”), uma doença caracterizada pela destruição do sistema imunológico, particularmente das células T CD4 com suscetibilidade a infecções oportunistas. Em quase todos os casos, onde os indivíduos não recebem nenhum tratamento para a infecção por HIV, a proliferação do vírus dá origem AIDS. A partir do início de 1999, uma estimativa de 33,4 milhões de pessoas está com o HIV pelo mundo inteiro. Além disso, em 2009 aproximadamente 50.000 pessoas foram recém infectados com o HIV nos Estados Unidos [Prejean J, Song R, Hernandez A, et al. *Estimated HIV incidence in the United States, 2006–2009. PLoS ONE* 2011; 6(8):e17502]. Também foi observado que a taxa anual de novas infecções com HIV em toda população humana não tem diminuído. Apesar deste fato, a taxa de mortes devido à AIDS iniciou a cair em algumas nações principalmente através do uso recente de terapias de combinação de medicamentos contra a infecção por HIV.

[003] Os meios através dos quais as terapias contra infecção por HIV são melhores entendidas com referência aos mecanismos biológicos do ciclo de vida do HIV. O HIV é um membro de uma classe de agentes infecciosos conhecidos como retrovírus. A forma infecciosa do HIV, um virion, é uma

partícula que consiste de um genoma viral composto de RNA que é rodeado por proteínas codificadas pelo genoma. A infecção ocorre quando um virion do HIV entra em uma célula hospedeira suscetível, tal como um linfócito T dentro da corrente sanguínea. Neste ponto, uma das proteínas virais que compreendem o virion, transcriptase reversa (RT), sintetiza uma cópia de DNA de duplo filamento do genoma do RNA do HIV. O DNA do HIV resultante entra no núcleo da célula como parte de um complexo estável com as outras proteínas do virion. Este complexo contém todo o dispositivo molecular necessário para a integração em que o DNA do HIV é covalentemente inserido no DNA genômico da célula hospedeira que é absolutamente necessário para a infecção prolífica do HIV. Isto ocorre somente após a integração na qual o DNA do HIV pode servir como o padrão para a produção das proteínas do HIV e RNA que compreenderão os virions da progênie. Entre estas proteínas virais, está o HIV protease, do qual a atividade é necessária para a formação apropriada de novos virions. Este processo, desde a entrada viral até a nova produção do virion, é chamado de replicação viral. Na liberação de uma célula hospedeira infectada, os virions recém produzidos são capazes de novamente infectar as células hospedeiras não infectadas. É através de ciclos sucessivos de replicação do HIV e infecções da célula hospedeira produtiva que a doença do HIV se espalha por todas as várias células hospedeiras e, enfim, progride para a AIDS.

[004] A atual estratégia recomendada para o tratamento da infecção por HIV é a Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART). A HAART normalmente consiste de uma combinação de medicamentos antirretrovirais (ARV) tomados juntos. Estas terapias consistem da administração simultânea ou separada da combinação de medicamentos, que alvejam de maneira potente e seletiva diferentes elementos do ciclo de vida do HIV para interromper ou prevenir a infecção produtiva por HIV e progressão para AIDS.

[005] Por exemplo, a WO2008043829 descreve um método de tratar o HIV em que entricitabina, tenofovir e nevirapina são administrados uma vez por dia.

[006] A WO04087169 descreve uma composição útil para o tratamento ou profilaxia de infecções virais que compreendem a nevirapina e pelo menos um composto ativo antiviral tal como alovudina.

[007] A US20100183716 descreve tabletes comprimidos contendo sulfato de atazanavir, opcionalmente com outros agentes ativos, por exemplo, agentes anti-HIV, grânulos que contêm sulfato de atazanavir e um lubrificante intragranular que pode ser usado para fabricar os tabletes, composições compreendendo uma pluralidade dos grânulos, processos para fabricar os grânulos e tabletes, e métodos para tratar o HIV.

[008] A WO2011127244 descreve tabletes comprimidos contendo sulfato de atazanavir e um agente de acidificação, opcionalmente com outro agente ativo, por exemplo, agentes anti-HIV.

[009] A US 7.432.294 descreve a composição compreendendo um ou mais compostos solubilizados que inibem a HIV protease com outros compostos que inibem a HIV protease.

[0010] A EP1083932 descreve a combinação homogênea de abacavir, lamivudina, e zidovudina em uma quantidade que obtém eficácia antiviral.

[0011] Embora o uso das terapias de combinação de medicamentos contra o HIV tem provado ser eficaz em muitos pacientes, os regimes de medicamentos atuais estão longe do ideal. A falha do tratamento muitas vezes (mas não sempre) ocorre porque uma cepa do HIV do paciente pode desenvolver resistência a uma ou mais das medicações antirretrovirais. A maneira através da qual o HIV desenvolve resistência aos medicamentos antirretrovirais é similar à maneira em que a bactéria ou microbactéria desenvolvem resistência aos antibióticos: por exemplo, eleição de uma terapia medicamentosa insuficientemente potente para cepas mutantes que são

resistentes às medicações administradas aos pacientes. Estas cepas mutantes então substituem a cepa tipo selvagem devido à sua vantagem de reprodução seletiva em face da pressão medicamentosa, levando à falha do tratamento.

[0012] Além disso, o sucesso da HAART depende também de fatores de liberação do paciente, a mais importante sendo a aderência. A terapia de HIV é uma terapia de longo prazo emparelhada com altos níveis de aderência à mesma. Isto é certamente uma tarefa exigente para os pacientes infectados por HIV devido a várias razões tais como baixa moral, estigma social e à baixa imunidade atribuída à doença. Alguns estudos também mostraram que a aderência aos medicamentos prescritos durante longos períodos de tratamento é geralmente baixa. (Jintanat A. *et al.* Swiss HIV Cohort Study. Failures of 1 week on, 1 week off antirretroviral therapies in a randomized trial AIDS, 2003; 17:F33-F37).

[0013] Consequentemente, tal não aderência pode levar à recuperação da reprodução viral e, na presença de uma concentração medicamentosa subótima pode levar ao rápido desenvolvimento da resistência aos medicamentos. Este desenvolvimento da resistência aos medicamentos pode ser desastrosa devido à complexidade e custo associado com regimes de segunda linha e o potencial para transmissão de um vírus resistente ao medicamento na comunidade.

[0014] A terapia pode envolver o uso de diferentes combinações medicamentosas, que são difíceis de aderir, por causa das diferentes formas de dosagem para administrar cada um de tais medicamentos antirretrovirais separadamente. Isto é de importância particular no caso de pacientes idosos.

[0015] Além disso, para a maioria dos agentes terapêuticos para produzir efeitos sistêmicos, a via oral ainda representa o caminho preferido de administração, devido às suas várias vantagens e alto consentimento do paciente se comparado a qualquer outra via de administração. Os tabletes e

cápsulas de gelatina dura ainda constituem uma porção principal dos sistemas de liberação de medicamento que são atualmente disponíveis.

[0016] Contudo, muitos grupos de pacientes, tais como os idosos, crianças, e pacientes que são mentalmente retardados, não cooperativos, enjoados, ou em dietas/ingestão reduzida de líquidos têm dificuldade de engolir as formas de dosagem tais como tabletes e cápsulas de gelatina dura. Além disso, aqueles que estão viajando ou possuem pouco acesso à água são similarmente afetados.

[0017] Além disso, a via de administração medicamentosa, aparência, cor, sabor, tamanho do tablete e regime de dosagem são parâmetros mais importantes que governam a condescendência do paciente.

[0018] Especialmente, os pacientes geriátricos e pediátricos experimentam dificuldades em engolir tabletes de tamanho maior em que o tablete de tamanho grande pode resultar em dano no esôfago devido às suas características físicas se este não for engolido apropriadamente, que enfim, leva a uma baixa condescendência do paciente.

[0019] Além disso, a administração oral de medicamentos amargos com um grau aceitável de palatabilidade é um ponto chave para prestadores de cuidado de saúde, especialmente para pacientes pediátricos.

[0020] Além disso, existe uma demanda aumentada quanto formas de dosagem que são mais convenientes ao paciente e aceitáveis pelo paciente. Visto que o custo de desenvolvimento de uma nova molécula medicamentosa é muito alto, esforços são agora realizados com foco no desenvolvimento de novas formas de dosagem dos medicamentos para os medicamentos existentes com segurança e eficácia melhoradas junto com uma frequência de dosagem reduzida bem como eficazes em custo.

[0021] Embora diferentes métodos de tratamento e regimes de dosagem tenham sido estruturados de modo a aumentar a aderência do paciente para o tratamento do HIV, ainda permanece uma necessidade crítica

quanto ao desenvolvimento de formas de dosagem melhoradas tais como uma composição de kit ou forma de dosagem através da qual um paciente é encorajado a aderir ao seu regime diário de dosagem. A combinação de medicamentos antirretrovirais administrados em uma forma de dosagem única pode resultar na condescendência do paciente aumentada conforme a carga da pílula é reduzida e os cronogramas de dosagem são simplificados. Contudo, nem todos os compostos são adequados para a administração em combinações conforme existem vários fatores que influenciam a praticabilidade das combinações tais como a instabilidade química dos compostos, tamanho da unidade de dosagem, potencial para atividades antagonísticas ou meramente aditivas dos compostos combinados, e dificuldades na obtenção de uma formulação adequada.

[0022] Deste modo, existe uma necessidade não satisfeita de encontrar agentes terapêuticos adequados para o uso em combinação para fornecer composições farmacêuticas adequadas para tratar a infecção por HIV e simultaneamente aumentar a condescendência do paciente.

Objetivo da Invenção

[0023] O objetivo da presente invenção é fornecer uma composição farmacêutica que é uma terapia de combinação para tratar doenças retrovirais, tal como o HIV.

[0024] Outro objetivo da presente invenção é fornecer uma composição farmacêutica antirretroviral adequada que não seria somente conveniente para a administração ao paciente, mas também manteria a submissão do paciente à terapia.

[0025] É ainda outro objetivo da presente invenção fornecer um processo de fabricar tal composição farmacêutica.

[0026] Outro objetivo da presente invenção é fornecer um método de prevenção, tratamento ou profilaxia de doenças causadas pelo retrovírus,

especialmente síndrome da imunodeficiência adquirida ou uma infecção por HIV.

[0027] É ainda outro objetivo da presente invenção fornecer o uso da composição farmacêutica para o tratamento ou profilaxia de doenças causadas pelo retrovírus, especialmente síndrome da imunodeficiência adquirida ou uma infecção por HIV.

Sumário da Invenção

[0028] De acordo com um aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um inibidor de integrase e pelo menos um agente antirretroviral ou anti-HIV e opcionalmente um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0029] De acordo com outro aspecto da presente invenção é fornecido um processo para preparar a composição farmacêutica em que o processo compreende misturar o pelo menos um inibidor de integrase, o pelo menos um agente antirretroviral ou anti-HIV e opcionalmente um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0030] De acordo com outro aspecto da presente invenção, é fornecida a composição farmacêutica para o uso na medicina.

[0031] De acordo com outro aspecto da presente invenção, é fornecida a composição farmacêutica para o uso na prevenção, tratamento ou profilaxia de doenças causadas pelo retrovírus, preferivelmente síndrome da imunodeficiência adquirida ou uma infecção por HIV.

[0032] De acordo com outro aspecto da presente invenção, é fornecido o uso da composição farmacêutica na fabricação de um medicamento para a prevenção, tratamento ou profilaxia de doenças causadas pelo retrovírus, preferivelmente síndrome da imunodeficiência adquirida ou uma infecção por HIV.

[0033] De acordo com outro aspecto da presente invenção, é fornecido um método de prevenir ou tratar doenças causadas pelo retrovírus,

preferivelmente síndrome da imunodeficiência adquirida ou uma infecção por HIV, em que o método compreende administrar a composição farmacêutica da presente invenção a um paciente em necessidade desta.

Descrição Detalhada

[0034] Como descrito acima, existe uma necessidade de desenvolver e formular uma composição farmacêutica adequada que não seria apenas conveniente para a administração ao paciente mas também manteria a submissão do paciente à terapia. Foram verificadas agora combinações de inibidores de integrase com agentes antirretrovirais ou agentes anti-HIV para o tratamento, prevenção e profilaxia das doenças retrovirais.

[0035] A presente invenção deste modo fornece uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um inibidor de integrase e pelo menos um agente anti-HIV ou antirretroviral opcionalmente com excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0036] Os inibidores de integrase são uma classe de medicamento antirretroviral projetado para bloquear a ação da integrase, uma enzima viral que insere o genoma viral no DNA da célula hospedeira. Visto que a integração é uma etapa vital na reprodução retroviral, o bloqueio deste pode parar a propagação do vírus.

[0037] A presente invenção deste modo fornece uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um inibidor de integrase e pelo menos um agente antirretroviral ou agente anti-HIV, opcionalmente com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0038] Será avaliado que os respectivos agentes terapêuticos podem ser administrados de maneira simultânea ou separada nas mesmas ou diferentes composições farmacêuticas. Se existe a administração separada, também será avaliado que os agentes terapêuticos subsequentemente administrados devem ser administrados a um paciente dentro de uma escala

de tempo de modo a obter, ou mais particularmente otimizar, o efeito terapêutico sinérgico de tal preparação combinada.

[0039] O termo “composição farmacêutica” inclui tabletes, cápsulas (enchidos com pós, pelotas, esferas, minitables, pílulas, micropelotas, unidades de tablete pequenas, MUPS, tabletes desintegrantes, tabletes dispersáveis, grânulos, e microesferas, multiparticulados), sachês (enchidos com pós, pelotas, esferas, minitables, pílulas, micropelotas, unidades de tablete pequenas, MUPS, tabletes desintegrantes, tabletes dispersáveis, grânulos, e microesferas, multiparticulados) e granulados, contudo, outras formas de dosagem tais como formulações de liberação controlada, formulações liofilizadas, formulações de liberação modificada, formulações de liberação atrasada, formulações de liberação prolongada, formulações de liberação pulsáteis, formulações de liberação dupla e outros; forma de dosagem líquida (líquidos, suspensões, soluções, emulsões, microemulsões, aerossóis, mancha), preparações de injeção, nano formulação etc. também podem ser consideradas sob o âmbito da invenção. Os excipientes adequados podem ser usados para formular as várias formas de dosagem de acordo com a presente invenção.

[0040] Os termos “inibidor(es) de integrase(s)” (por exemplo dolutegravir, elvitegravir ou raltegravir) ou “agente(s) anti-HIV” e “agente(s) antirretroviral(is)” (por exemplo inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcrição reversa (NRTIs), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs), inibidores de protease (PIs), e inibidores de maturação (MIs)) usados por toda a descrição e reivindicações são usados em um amplo sentido para incluir não somente o ingrediente ativo por si, mas também derivados farmacêuticamente aceitáveis destes. Os derivados adequados incluem sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos farmacêuticamente aceitáveis, hidratos farmacêuticamente aceitáveis, isômeros farmacêuticamente aceitáveis, ésteres farmacêuticamente aceitáveis, anidratos

farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis, pró-medicamentos farmaceuticamente aceitáveis, tautômeros farmaceuticamente aceitáveis e/ou complexos farmaceuticamente aceitáveis destes e combinações destes.

[0041] Os Exemplos de inibidores de integrase adequados incluem, mas não são limitados a dolutegravir, raltegravir, MK-2048, JTK-656, elvitegravir.

[0042] Preferivelmente, o inibidor de integrase é dolutegravir, raltegravir ou elvitegravir.

~~[0043]~~ A dose de dolutegravir é na faixa de 1 a 50 mg, preferivelmente na faixa de 25 a 50 mg.

[0044] A dose de raltegravir é na faixa de 25 a 500 mg. Por exemplo, 25, 100, 400, 500 mg. A forma preferida de raltegravir é raltegravir potássico.

[0045] A dose de elvitegravir é na faixa de 1 a 200 mg, preferivelmente na faixa de 25 a 180 mg.

[0046] Os medicamentos/agentes antirretrovirais ou os agentes anti-HIV para o propósito da presente invenção podem ser selecionados de inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcrição reversa (NRTIs), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs), inibidores de protease (PIs), e inibidores de maturação (MIs) e qualquer combinação destes.

[0047] O termo “inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeos e nucleotídeos” (NRTIs) como aqui usado significa os nucleosídeos e nucleotídeos e análogos destes que inibem a atividade de transcriptase reversa do HIV-1, a enzima que catalisa a conversão do RNA do HIV-1 genômico viral em DNA de HIV-1 pró-viral.

[0048] Os inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo adequados (NRTIs) que podem ser usados na composição farmacêutica da presente invenção podem compreender zidovudina; didanosina; stavudina; lamivudina; abacavir; adefovir; lobucavir; entecavir; apricitabina;

emtricitabina; zalcitabina; dexelvucitabina; alovudina; amdoxovir; elvucitabina; AVX754; BCH-189; fosfazid; racivir; SP1093V; estampidina; BCH-10652, β -L-FD4 (também chamado β -L-D4C e chamado β -L-2',3'-dicleóxi-5-fluoro-citideno); DAPD, o nucleosídeo de purina, (-)- β -D-2,6-diamino-purino dioxolano; e lodenosina (FddA), 9-(2,3-didesóxi-2-fluoro- β -D-treo-pentofuranosil)adenina e qualquer combinação destes.

[0049] Os inibidores de transcriptase reversa de nucleotídeo adequados (NtRTIs) que podem ser utilizados na composição farmacêutica da presente invenção podem compreender tenofovir e adefovir.

[0050] Preferivelmente, os NRTIs/NtRTIs são selecionados de tenofovir, emtricitabina, lamivudina ou zidovudina, ou qualquer combinação destes.

[0051] Os inibidores de transcriptase reversa não nucleotídeos adequados (NNRTIs) que podem ser utilizados na composição farmacêutica da presente invenção podem compreender nevirapina, rilpivirina, delaviridina, efavirenz, etravirina. Outras NNRTIs incluem PNU-142721, um fuopiridino-tiopirimida; capravirina (S-1153 ou AG-1 549; carbonato de 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H-imidazol-2-ilmetila); emivirina [MKC-442; (1-(etóxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinodiona)]; (+)-calanolida A (NSC-67545 1) e B, derivados coumarina; DAPY (TMC120; 4-{4-[4-((E)-2-ciano-vinila)-2,6-dimetil-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino-}-benzonitrila); BILR-355 BS (12-etil-8-[2-(1-hidróxi-quinolin-4-ilóxi)-etil]-5-metil-11,12-diidro--5H-1,5,10,12-tetraaza-dibenzo[a,e]ciclo-octen-6-ona; PHI-236 (7-bromo-3-[2-(2,5-dimetóxi-fenil)-etil]-3,4-diidro-1H-pirido[1,2-a][1,3,5]triazina-2-tiona) e PHI-443 (TMC-278, 1-(5-bromo-piridin-2-ila)-3-(2-tiofen-2-il-etil)-tiouréia).

[0052] Os inibidores de protease (PIs) adequados que podem ser usados na composição farmacêutica da presente invenção podem

compreender saquinavir; ritonavir; nelfinavir; amprenavir; lopinavir, indinavir; nelfinavir; atazanavir; lasinavir; palinavir; tipranavir; fosamprenavir; darunavir; TMC114; DMP450, uma uréia cíclica; BMS-2322623, BMS-232623; GS3333; KNI-413; KNI-272; LG-71350; CGP-61755; PD 173606; PD 177298; PD 178390; PD 178392; U-140690; ABT-378; e AG-1549 um carbamato de imidazol. As PIs adicionais incluem N-cicloalquilglicinas, α -hidroxiarilbutanamidas; derivados de α -hidróxi- γ -[[(substituído com carbocíclico ou heterocíclico) amino) carbonil] alcanamida; γ -hidróxi-2-(fluoroalquilaminocarbonila)-1-piperazinopentanamidas; derivados de diidropirona e α - e β -aminoácido hidroxietilamino sulfonamidas; e derivados de L-lisina substituídos com N-aminoácido.

[0053] Os agentes antirretrovirais de acordo com a presente invenção podem ser usados na forma de sais ou ésteres derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos. Estes sais incluem, mas não são limitados a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanossulfonato, glicoeptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, cloridreto, bromidreto, iodidreto, 2-hidróxi-etanossulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato e undecanoato. Além disso, os grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados com tais agentes como haletos de alquila inferior, tais como metila, etila, propila, e cloreto de butila, brometos, e iodetos; dialquilsulfatos semelhantes de dimetila, dietila, dibutila, e diamilsulfatos, haletos de cadeia longa tais como cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila, haletos de aralquila como brometos de benzila e fenetila, e outros.

[0054] Preferivelmente, a composição farmacêutica compreende dolutegravir, tenofovir e emtricitabina/lamivudina opcionalmente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0055] Alternativamente, a composição farmacêutica compreende elvitegravir, tenofovir e lamivudina opcionalmente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0056] Alternativamente, a composição farmacêutica compreende elvitegravir, tenofovir e emtricitabina opcionalmente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0057] Alternativamente, a composição farmacêutica compreende raltegravir, tenofovir e emtricitabina/lamivudina opcionalmente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0058] Alternativamente, a composição farmacêutica compreende dolutegravir, lamivudina e zidovudina opcionalmente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0059] Alternativamente, a composição farmacêutica compreende elvitegravir, lamivudina e zidovudina opcionalmente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0060] Alternativamente, a composição farmacêutica compreende raltegravir, lamivudina e zidovudina opcionalmente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0061] Alternativamente, a composição farmacêutica compreende dolutegravir, emtricitabina e lamivudina/zidovudina opcionalmente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0062] Alternativamente, a composição farmacêutica compreende dolutegravir, tenofovir e zidovudina opcionalmente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0063] Alternativamente, a composição farmacêutica compreende raltegravir, emtricitabina e lamivudina/zidovudina opcionalmente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0064] Alternativamente, a composição farmacêutica compreende raltegravir, tenofovir e zidovudina opcionalmente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0065] Alternativamente, a composição farmacêutica compreende dolutegravir, abacavir e lamivudina opcionalmente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0066] Alternativamente, a composição farmacêutica compreende raltegravir, abacavir e lamivudina opcionalmente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0067] Alternativamente, a composição farmacêutica compreende dolutegravir, abacavir e emtricitabina opcionalmente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis

[0068] Alternativamente, a composição farmacêutica compreende raltegravir, abacavir e emtricitabina opcionalmente com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis

[0069] Adequadamente, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é apresentada na forma de dosagem sólida adequada para a administração oral ou bucal, contudo, outras formas de dosagem tal como uma forma de dosagem líquida podem ser consideradas sob o âmbito da invenção.

[0070] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser administrada oralmente através das formas únicas de dosagem incluindo tabletes, cápsulas (enchidos com pós, pelotas, esferas, minitables, pílulas, micropelotas, unidades de tablete pequenas, MUPS, tabletes desintegrantes, tabletes dispersáveis, grânulos, e microesferas, multiparticulados), sachês (enchidos com pós, pelotas, esferas, minitables,

pílulas, micropelotas, unidades de tablete pequenas, MUPS, tabletes desintegrantes, tabletes dispersáveis, grânulos, e microesferas, multiparticulados) e granulados, contudo, outras formas de dosagem tais como formulações de liberação controlada, formulações liofilizadas, formulações de liberação modificada, formulações de liberação atrasada, formulações de liberação prolongada, formulações de liberação pulsáteis, formulações de liberação dupla e outros; forma de dosagem líquida (líquidos, suspensões, soluções, emulsões, microemulsões, aerossóis, mancha), preparações de injeção, nano-formulação, formulações de liberação de medicamento de alto emulsificação etc. também podem ser consideradas sob o âmbito da invenção.

[0071] Adequadamente, a composição farmacêutica antirretroviral de acordo com a presente invenção também pode ser apresentada na forma de um kit compreendendo pelo menos um inibidor de integrase e pelo menos um agente antirretroviral ou anti-HIV e provê o paciente com seu regime diário de medicamentos em um acondicionamento único. Isto também facilita o paciente na obtenção do regime medicamentoso do dia inteiro em um acondicionamento único que também permite ao paciente evitar carregar várias medicações e também confirma se as mesmas são administradas. A composição de kit tem uma vantagem sobre as outras formas de dosagem acondicionadas em que o paciente sempre tem acesso ao conjunto de instruções para a administração contido no kit. A inclusão de um conjunto de instruções para a administração foi mostrada melhorar a condescendência do paciente.

[0072] Preferivelmente, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica antirretroviral compreendendo dolutegravir, tenofovir, emtricitabina/lamivudina e zidovudina em uma forma de kit.

[0073] Alternativamente, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica antirretroviral compreendendo raltegravir, tenofovir, emtricitabina/lamivudina e zidovudina em uma forma de kit.

[0074] Alternativamente, a composição farmacêutica antirretroviral em uma forma de kit pode compreender uma forma de dosagem única separada de dolutegravir/raltegravir, uma forma de dosagem única separada de tenofovir, forma de dosagem única separada de emtricitabina/lamivudina e forma de dosagem única separada de zidovudina.

[0075] Os minitables ou grânulos enchidos em cápsulas de gelatina dura ou sachês podem ser diretamente administrados ou podem ser administrados em pequenas quantidades do minitables ou grânulos em refeições regulares. Alternativamente, os minitables ou grânulos enchidos em cápsulas de gelatina dura ou sachês podem ser administrados com bebidas líquidas ou semissólidas tais como mas não limitando a, sucos e água.

[0076] Os minitables ou grânulos de acordo com a presente invenção também podem ser opcionalmente revestidos. Preferivelmente, os minitables ou grânulos de acordo com a presente invenção podem ser revestidos com uma película. Mais preferivelmente, os minitables ou grânulos podem ser revestidos com selo e depois revestidos com película e novamente enchidos em cápsulas de gelatina dura ou sachês.

[0077] Uma formulação de tablete é a forma de dosagem sólida devido a sua grande estabilidade, menor risco de interação química entre diferentes medicamentos, volumes menores, dosagem precisa, e facilidade de produção.

[0078] As formas únicas de dosagem estão preferivelmente na forma de tabletes simples, de camada dupla ou de múltiplas camadas, mas outras dosagens convencionais tais como pós, pelotas, cápsulas e sachês podem cair dentro do escopo da invenção.

[0079] A composição farmacêutica antirretroviral pode ser administrada de maneira simultânea, separada ou sequencial em uma forma única de dosagem.

[0080] A composição farmacêutica antirretroviral pode ser administrada como um tablete de camada única, bicamada ou múltiplas camadas em que cada camada pode conter ou pode não conter medicamento/medicamentos junto com excipientes farmacêuticamente aceitáveis que são depois comprimidos para fornecer um tablete de camada única, de bicamada ou de múltiplas camadas.

[0081] Os excipientes adequados podem ser usados para formular as várias formas de dosagem.

[0082] O termo excipiente aqui usado inclui um ou mais de ingredientes farmacêuticamente aceitáveis mas não são limitados aos carregadores, diluentes ou enchedores, aglutinantes, lubrificantes, deslizantes e desintegrantes.

[0083] Os exemplos não limitantes de carregadores, diluentes ou enchedores farmacêuticamente aceitáveis adequados para o uso na composição farmacêutica incluem lactose (por exemplo, lactose, α -lactose, β -lactose secadas por pulverização) lactose disponível sob o nome comercial Tablettose, vários graus de lactose disponíveis sob o nome comercial Pharmatose ou outras formas comercialmente disponíveis de lactose, lactitol, sacarose, sorbitol, manitol, dextratos, dextrinas, dextrose, maltodextrina, croscarmelose sódica, celulose microcristalizada (por exemplo, celulose microcristalina disponível sob o nome comercial Avicel), hidroxipropil celulose, L-hidroxipropilcelulose (substituído inferior), hidroxipropil metil celulose (HPMC), polímeros de metilcelulose (tais como, por exemplo, Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), hidroxietil celulose, carboximetilcelulose sódica, carboximetileno, carboximetil hidroxietil celulose e outros derivados de celulose, amido pré-gelatinizado,

amidos ou amidos modificados (incluindo amido de batata, amido de cereal, amido de milho e amido de arroz) e outros.

[0084] Os deslizantes e lubrificantes também podem ser tipicamente incluídos na composição farmacêutica. Os exemplos não limitantes incluem ácido esteárico e sais ou ésteres farmaceuticamente aceitáveis destes (por exemplo, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearil fumarato de sódio ou outros estearatos metálicos), talco, ceras (por exemplo, ceras microcristalinas) e glicerídeos, óleo mineral leve, PEG, ácido silícico ou um derivado ou sal destes (por exemplo, silicatos, dióxido de silício, dióxido de silício coloidal e polímeros destes, crospovidona, aluminossilicato de magnésio e/ ou alumino metassilicato de magnésio), éster de sacarose de ácidos graxos, óleos vegetais hidrogenados (por exemplo, óleo de mamona hidrogenado), ou misturas destes ou qualquer outro lubrificante adequado.

[0085] Adequadamente um ou mais aglutinantes também podem estar presentes na composição farmacêutica e os exemplos não limitantes de aglutinantes adequados são, por exemplo, polivinil pirrolidona (também conhecido como povidona), polietileno glicol(óis), acácia, ácido algínico, ágar, carragenina cálcica, derivados de celulose tais como etil celulose, metil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, carboximetil celulose de sódio, dextrina, gelatina, goma arábica, goma guar, tragacanto, alginato de sódio, ou misturas destes ou qualquer outro aglutinante adequado.

[0086] Desintegrantes adequados também podem estar presentes na composição farmacêutica.

[0087] Os Exemplos incluem, mas não são limitados a, hidroxilpropil celulose (HPC), HPC de baixa densidade, carboximetilcelulose (CMC), CMC de sódio, CMC de cálcio, croscarmelose sódica; amidos exemplificados pelos exemplos de enchedores e também amido de carboximetila, amido de hidroxilpropila, amido modificado; celulose cristalina, glicolato amido de

sódio; ácido algínico ou um sal destes, tais como alginato de sódio ou seus equivalentes e qualquer combinação destes.

[0088] Também é fornecido uma composição farmacêutica fundida a quente submetida à extrusão compreendendo medicamento(s) antirretroviral(is), por exemplo, pelo menos um inibidor de integrase e pelo menos um agente antirretroviral ou agente anti-HIV como previamente descrito, e pelo menos um polímero solúvel em água e/ou intumescível em água e/ou insolúvel em água ou uma combinação destes e opcionalmente um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0089] Os polímeros solúveis em água que podem ser usados na composição farmacêutica da presente invenção, incluem, mas não são limitados a, homopolímeros e copolímeros de N-vinil lactamas, especialmente homopolímeros e copolímeros de N-vinil pirrolidona, por exemplo, polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de PVP e acetato de vinil, copolímeros de N-vinil pirrolidona e acetato de vinila (Copovidona) ou propionato de vinila, dextrinas tais como graus de maltodextrina, ésteres de celulose e éteres de celulose, óxidos de polialquilenos de peso molecular alto tais como óxido de polietileno e óxido de polipropileno e copolímeros de óxido de etileno, óxido de propileno e misturas destes.

[0090] Os polímeros insolúveis em água que podem ser usados na composição farmacêutica da presente invenção, incluem, mas não são limitados a, copolímeros acrílicos, por exemplo, Eudragit E100 ou Eudragit EPO; Eudragit L30D-55, Eudragit FS30D, Eudragit RL30D, Eudragit RS30D, Eudragit NE30D, Acril-Eze; acetato de polivinila, por exemplo, Kollicoat SR 30D; derivados de celulose tais como etilcelulose, acetato de celulose, por exemplo, Surelease, Aquacoat ECD e Aquacoat CPD e misturas destes.

[0091] Os polímeros intumescíveis em água que podem ser usados na composição farmacêutica da presente invenção incluem mas não são

limitados a óxido de polietileno; poli (metacrilato de hidroxialquila); álcool de poli(vinila), tendo um baixo resíduo de acetal, que é reticulado com glioxal, formaldeído ou glutaraldeído e tendo um grau de polimerização de 200 a 30.000; uma mistura de metil celulose, ágar reticulado e carboximetil celulose; carbômero Carbopol[®] que é um polímero de carbóxi ácido; poliacrilamidas Cyanamer[®]; polímeros de indeno-anidrido maléico reticulados intumescíveis em água; ácido poliacrílico Goodrich[®]; copolímeros de enxerto de amido; polissacarídeos de polímero de acrilato Aqua Keeps[®] composto de unidades de glicose condensada tal como poliglicano reticulado com diéster, e outros; resinas de troca de íons Amberlite[®]; glicolato de amido de sódio Explotab[®]; croscarmelose sódica Ac-Di-Sol[®] ou misturas destes.

[0092] O um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis opcionais podem incluir um plastificante.

[0093] Os plastificantes reduzem a viscosidade do fundido polimérico e deste modo permite uma temperatura de processamento e um torque de extrusora menores durante a extrusão de fusão a quente. Estes também diminuem a temperatura de transição vítrea do polímero.

[0094] Os plastificantes que podem ser usados na composição farmacêutica da presente invenção, incluem, mas não são limitados a, polissorbato tais como monolaurato de sorbitano (Span 20), monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monoisoestearato de sorbitano; plastificantes do tipo de éster de citrato semelhantes a citrato de trietila, ftalato de citrato; propileno glicol; glicerina; polietileno glicol (peso molecular baixo e alto); triacetina; sebacato de dibutila, sebacato de tributila; tartarato de dibutila, ftalato de dibutila, palmitoesterato de glicerol e misturas destes.

[0095] A composição farmacêutica pode ser preparada misturando-se pelo menos um inibidor de integrase, pelo menos um agente antirretroviral ou anti-HIV de acordo com a presente invenção com outros excipientes

farmaceuticamente aceitáveis adequados tais como adoçantes, veículo/agentes de umectação, agentes de tamponamento, agentes de coloração, agentes de sabor, conservadores, agentes intensificadores de viscosidade/de engrossamento e outros ou combinações destes.

[0096] A composição farmacêutica da presente invenção pode ser preparada misturando-se o pelo menos um inibidor de integrase, o pelo menos um agente antirretroviral ou anti-HIV separadamente ou em combinação, opcionalmente, com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Esta mistura pode ser submetida à granulação ou diretamente compactada para obter os grânulos.

[0097] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser preparada através de várias técnicas ou processos conhecidos na técnica que incluem, mas não são limitados à compressão direta, granulação úmida, compactação de rolo, granulação seca, granulação fundida, extrusão fundida, secagem por pulverização, evaporação de solução ou combinações destes.

[0098] Pode ser admitido por aquele habilitado na técnica que as técnicas acima mencionadas podem ser usadas sozinhas ou em uma combinação destas.

[0099] A composição farmacêutica da presente invenção pode ser processada por uma compactação de rolos.

[00100] O processo compreende separar e misturar a seco o pelo menos um inibidor de integrase, o pelo menos um agente antirretroviral ou agente anti-HIV e opcionalmente com um ou mais excipientes seguidos pela compactação e classificação por tamanho para obter os grânulos.

[00101] O processo também compreende lubrificar os grânulos e comprimir os grânulos lubrificados para formar um tablete de camada única, bi/multi camadas ou um minitables; ou encher os grânulos lubrificados em cápsulas de gelatina dura ou sachês.

[00102] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção também pode ser opcionalmente revestida, isto é, revestida com selo ou revestida com película. Preferivelmente, a composição farmacêutica pode ser revestida com selo e depois revestida com película.

[00103] A composição farmacêutica pode ser revestida com película com, mas não limitando a, sistemas de mistura de cor prontos (tais como sistemas de mistura de cor Opadry[®]) e copolímero de álcool polivinílico-polietileno glicol e álcool polivinílico.

[00104] A composição farmacêutica antirretroviral pode ser revestida com selo seguido por um revestimento de película usando materiais poliméricos, tais como, mas não limitando a hidroxipropilmetilcelulose (grau HPMC 6 CPS, ou HPMC 6 CPS a HPMC 15CPS), hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, metilcelulose, carboximetilcelulose, hipromelose, acácia, gelatina, e copolímero de álcool polivinílico-polietileno glicol e álcool polivinílico e outros ou combinações destes.

[00105] A composição farmacêutica da presente invenção pode ser formulada para pacientes pediátricos e do ponto de vista da capacidade de aceitação do paciente pediátrico, agentes de carga podem ser incorporados, na composição farmacêutica antirretroviral compreendendo sacarídeos, incluindo monossacarídeos, dissacarídeos, polissacarídeos e álcoois de açúcar, mas não limitando a arabinose, lactose, dextrose, sacarose, frutose, maltose, manitol, eritritol, sorbitol, xilitol, lactitol, celulose em pó, celulose microcristalina, açúcar purificado e seus derivados e outros ou combinações destes.

[00106] Portanto, a composição farmacêutica da presente invenção também pode incorporar agentes de sabor farmacêuticamente aceitáveis adequados, tais como, mas não limitando a, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, PermaSeal laranja, sabor creme de morango ou outros agentes de sabor naturais e adoçantes tais como, mas não limitando a, aspartame e outros ou combinações destes.

[00107] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção também pode incorporar agentes de coloração farmacêuticamente aceitáveis adequados, tais como, mas não limitando a, óxido vermelho de ferro e amarelo de óxido férrico.

[00108] A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção também pode compreender ativos na forma de tamanho nano. Em outras palavras, o pelo menos um inibidor de integrase e/ou pelo menos um agente antirretroviral ou agente anti-HIV podem estar na forma de partículas de tamanho nano. Preferivelmente, estes ingredientes farmacêuticos ativos possuem um tamanho de partícula médio de menos do que cerca de 2000 nm, preferivelmente de menos do que cerca de 1000 nm.

[00109] A nanonização de medicamentos hidrofóbicos ou pouco solúveis em água geralmente envolve a produção de nanocristais de medicamentos através da precipitação química (tecnologia de *bottom-up*) ou desintegração (tecnologia de *top-down*). Diferentes métodos podem ser utilizados para reduzir o tamanho de partícula dos medicamentos hidrofóbicos ou pouco solúveis em água. [A Huabing Chen *et al.*, descreve os vários métodos de desenvolver as nano-formulações em “Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs,” Drug Discovery Today, Volume 00, Número 00, Março de 2010].

[00110] A classificação no tamanho nano leva a um aumento da exposição da área de superfície das partículas, levando a um aumento na taxa de dissolução.

[00111] As nanopartículas da presente invenção podem ser obtidas através de qualquer processo tal como, mas não limitando a, trituração, precipitação, homogeneização de alta pressão, secagem de congelamento por pulverização, tecnologia de fluido supercrítico, emulsão dupla ou evaporação de solvente, reprodução de partícula e padrões que não de umectação, condensação térmica, ultrassonificação e secagem por pulverização.

[00112] Os medicamentos nano-triturados podem ser obtidos através da nano-trituração de medicamentos com pelo menos um estabilizador de superfície, pelo menos um agente formador de viscosidade e pelo menos um polímero.

[00113] A presente invenção fornece um método de prevenção, tratamento ou profilaxia de doenças causadas por retrovírus, especialmente síndrome da imunodeficiência adquirida ou uma infecção por HIV, cujo método compreende administrar a composição farmacêutica antirretroviral substancialmente como anteriormente descrito. Também é fornecida pela presente invenção uma composição antirretroviral substancialmente como anteriormente descrito, para o uso no tratamento de distúrbios ou condições que respondem a, ou são prevenidos, melhorados ou eliminados pela administração da composição farmacêutica antirretroviral compreendendo substancialmente como anteriormente descrito.

[00114] A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica como substancialmente aqui descrita com referência aos exemplos.

[00115] Os seguintes exemplos são apenas para propósito de ilustração da invenção e não são intencionados limitar de qualquer maneira o escopo da presente invenção.

Exemplo 1

Fórmula de fabricação

Parte I : Camada de Dolutegravir		
Sr. No.	Ingredientes	Quantidade (mg)/Tablete
Mistura Seca		
1	Dolutegravir	50,00
2	Celulose microcristalina PH 102	415,00
3	Croscarmelose Sódica	25,00
4	Dióxido de silício coloidal	2,50
Mistura e Lubrificação		
5	Dióxido de silício coloidal	2,50
6	Estearato de magnésio	5,00
Peso Total da Parte I		500,00

Parte II : Camada de Tenofovir e Entricitabina		
Sr. No.	Ingredientes	Quantidade (mg) /Tablete
Mistura Seca		
1	Emtricitabina	200,00
2	Fumarato de Disoproxil Tenofovir	300,00
3	Celulose microcristalina PH 102	50,30
4	Croscarmelose Sódica	31,70
5	Óxido Vermelho de Ferro	0,20
6	Estearato de magnésio	7,70
Mistura e Lubrificação		
7	Croscarmelose Sódica	16,30
8	Estearato de magnésio	6,80
	Peso Total da Parte II	613,00
	Peso do Tablete (Parte I + Parte II)	1113,00
Revestimento de Película ao Tablete de Bicamada		
1	Opadry®	27,00
2	Água purificada	q.s.
	Peso do Tablete Revestido Final	1140,00

Processo de Fabricação:

1. Todos os materiais de cada parte foram peneirados e misturados a seco separadamente.

2. O material peneirado foi compactado e classificado por tamanho para se obter os grânulos de fluxo livre de cada parte.

3. Os grânulos de cada parte obtidos na etapa 2 foram misturados com croscarmelose sódica e lubrificados com o pré-peneirado com estearato de magnésio e depois comprimidos em um tablete de bicamada.

4. Os tabletes de bicamada foram revestidos com película usando uma dispersão de Opadry®

Exemplo 2:

Fórmula de fabricação:

Parte II : Camada de Tenofovir e Lamivudina		
Sr. No.	Ingredientes	Quantidade (mg) /Tablete
I	Parte do Tenofovir DF	
1	Fumarato de Disoproxil Tenofovir	300,00
2	Croscarmelose Sódica	22,50
3	Celulose microcristalina PH 101	45,00
4	Amarelo de Óxido Férrico	0,20
5	Estearato de magnésio	2,50
II	Parte da Lamivudina	
6	Lamivudina	300,00
7	Croscarmelose Sódica	22,50
8	Celulose microcristalina PH 101	50,60
9	Amarelo de Óxido Férrico	0,20
10	Amido Pré-gelatinizado	18,00

11	Estearato de magnésio	2,50
III	Mistura e Lubrificação	
12	Croscarmelose Sódica	30,00
13	Estearato de magnésio	6,00
	Peso Total da Parte II	800,00
	Peso do Tablete (Parte I + Parte II)	1300,00
	Revestimento de Película ao Tablete de Bicamada	
1	Opadry®	32,00
2	Água purificada	q.s.
	Peso do Tablete Revestido Final	1332,00

Processo de Fabricação:

1. Todos os materiais de cada parte foram peneirados e misturados a seco separadamente.

2. O material peneirado foi compactado e classificado por tamanho para se obter os grânulos de fluxo livre de cada parte.

3. Os grânulos de cada parte obtidos na etapa 2 foram misturados com croscarmelose sódica e lubrificados com pré-peneirados com estearato de magnésio e depois comprimidos em um tablete de bicamada.

4. Os tabletes de bicamada foram revestidos com película usando uma dispersão de Opadry®.

Exemplo 3:

Fórmula de fabricação:

Parte I : Camada de Dolutegravir		
Sr. No.	Ingredientes	Quantidade (mg) /Tablete
Mistura Seca		
1	Dolutegravir	50,00
2	Celulose microcristalina PH 102	415,00
3	Croscarmelose Sódica	25,00
4	Dióxido de silício coloidal	2,50
Mistura e Lubrificação		
5	Dióxido de silício coloidal	2,50
6	Estearato de magnésio	5,00
Peso Total da Parte I		500,00

Parte II : Camada de Lamivudina e Zidovudina		
Sr. No.	Ingredientes	Quantidade (mg) /Tablete
1	Lamivudina	150,00
2	Zidovudina	300,00
3	Celulose microcristalina PH 102	269,42
4	Dióxido de silício coloidal	2,25
5	Amido Glicolato de Sódio	22,50
6	Amarelo de Óxido Férreo	0,20
Lubrificação		
7	Estearato de magnésio	5,63

	Peso Total da Parte II	750,00
	Peso do Tablete (Parte I + Parte II)	1250,00
	Revestimento de Película ao Tablete de Bicamada	
1	Opadry®	32,00
2	Água purificada	q.s.
	Peso do Tablete Revestido Final	1282,00

Processo de Fabricação:

1. Todos os materiais de cada parte foram peneirados e misturados a seco separadamente.

2. O material peneirado foi compactado e classificado por tamanho para se obter os grânulos de fluxo livre de cada parte.

3. Os grânulos de cada parte obtidos na etapa 2 foram misturados com croscarmelose sódica e lubrificados com pré-peneirados com estearato de magnésio e depois comprimidos no tablete de bicamada.

4. Os tabletes de bicamada foram revestidos com película usando uma dispersão de Opadry®.

Exemplo 4:

Fórmula de fabricação:

Parte I : Camada de Raltegravir		
Sr. No.	Ingredientes	Quantidade/Tablete
1	Raltegravir Potássico	434,40
2	MCC PH102	114,11
3	Monoidrato de Lactose	26,06
4	Fosfato de Cálcio Dibásico Anidro	73,85
5	Hipromelose 2208	26,06
6	Poloxâmero 407 (Contém BHT a 0,01 %)	173,80
7	Estearil fumarato de sódio	8,69
8	Estearato de magnésio	13,03
	Peso Total da Parte I	870,00
Parte II : Camada de Tenofovir e Emtricitabina		
Sr. No.	Ingredientes	Quantidade/Tablete
Mistura Seca		
1	Emtricitabina	200,00
2	Fumarato de Disoproxil Tenofovir	300,00
3	Celulose microcristalina PH 102	50,30
4	Croscarmelose Sódica	31,70
5	Óxido Vermelho de Ferro	0,20
6	Estearato de magnésio	7,70
Mistura e Lubrificação		
7	Croscarmelose Sódica	16,30
8	Estearato de magnésio	6,80
	Peso Total da Parte II	613,00
	Peso do Tablete (Parte I + Parte II)	1483,00
	Revestimento de Película ao Tablete de Bicamada	
1	Opadry®	37,00
2	Água purificada	q.s.
	Peso do Tablete Revestido Final	1520,00

Processo de Fabricação:

1. Todos os materiais de cada parte foram peneirados e misturados a seco separadamente.
2. O material peneirado foi compactado e classificado por tamanho para se obter os grânulos de fluxo livre de cada parte.
3. Os grânulos de cada parte obtidos na etapa 2 foram misturados com croscarmelose sódica e lubrificados com pré-peneirados com estearato de magnésio e depois comprimidos em um tablete de bicamada.
4. Os tablets de bicamada foram revestidos com película usando uma dispersão de Opadry®.

Exemplo 5:

Fórmula de fabricação:

Parte I : Camada de Raltegravir		
Sr. No.	Ingredientes	Quantidade/Tablete
1	Raltegravir Potássico	434,40
2	MCC PH102	114,11
3	Monoidrato de Lactose	26,06
4	Fosfato de Cálcio Dibásico Anidro	73,85
5	Hipromelose 2208	26,06
6	Poloxâmoro 407 (Contém 0,01 % BHT)	173,80
7	Estearil fumarato de sódio	8,69
8	Estearato de magnésio	13,03
	Peso Total da parte I	870,00
Parte II : Camada de Tenofovir e Lamivudina		
Sr. No.	Ingredientes	Quantidade/Tablete
I	Parte de Tenofovir DF	
1	Fumarato de Disoproxil Tenofovir	300,00
2	Croscarmellose Sódica	22,50
3	Celulose microcristalina PH 101	45,00
4	Amarelo de Óxido Férreo	0,20
5	Estearato de magnésio	2,50
II	Parte de Lamivudina	
6	Lamivudina	300,00
7	Croscarmellose Sódica	22,50
8	Celulose microcristalina PH 101	50,60
9	Amarelo de Óxido Férreo	0,20
10	Amido Pré-gelatinizado	18,00
11	Estearato de magnésio	2,50
III	Mistura e Lubrificação	
12	Croscarmellose Sódica	30,00
13	Estearato de magnésio	6,00
	Peso Total da Parte II	800,00
	Peso do Tablete (Parte I + Parte II)	1670,00
	Revestimento de Película ao Tablete de Bicamada	
1	Opadry®	42,00
2	Água purificada	q.s.
	Peso do Tablete Revestido Final	1712,00

Processo de Fabricação:

1. Todos os materiais de cada parte foram peneirados e misturados a seco separadamente.

2. O material peneirado foi compactado e classificado por tamanho para se obter os grânulos de fluxo livre de cada parte.

3. Os grânulos de cada parte obtidos na etapa 2 foram misturados com croscarmellose sódica e lubrificados com pré-peneirados com estearato de magnésio e depois comprimidos em um tablete de bicamada.

4. Os tabletes de bicamada foram revestidos com película usando uma dispersão de Opadry®.

Exemplo 6:

Fórmula de fabricação:

Parte I : Camada de Raltegravir0072		
Sr. No.	Ingredientes	Quantidade/Tablete
1	Raltegravir Potássico	434,40
2	MCC PH102	114,11
3	Monoidrato de Lactose	26,06
4	Fosfato de Cálcio Dibásico Anidro	73,85
5	Hipromelose 2208	26,06
6	Poloxâmero 407 (Contém 0,01 % BHT)	173,80
7	Estearil fumarato de sódio	8,69
8	Estearato de magnésio	13,03
	Peso Total da parte I	870,00
Parte II : Camada de Lamivudina e Zidovudina		
Sr. No.	Ingredientes	Quantidade/Tablete
1	Lamivudina	150,00
2	Zidovudina	300,00
3	Celulose microcristalina PH 102	269,42
4	Dióxido de silício coloidal	2,25
5	Glicolato de Amido de Sódio	22,50
6	Amarelo de Óxido Férrico	0,20
	Lubrificação	
7	Estearato de magnésio	5,63
	Peso Total da Parte II	750,00
	Peso do Tablete (Parte I + Parte II)	1620,00
	Revestimento de Película ao Tablete de Bicamada	
1	Opadry®	40,00
2	Água purificada	q.s.
	Peso do Tablete Revestido Final	1660,00

Processo de Fabricação:

1. Todos os materiais de cada parte foram peneirados e misturados a seco separadamente.
2. O material peneirado foi compactado e classificado por tamanho para se obter os grânulos de fluxo livre de cada parte.
3. Os grânulos de cada parte obtidos na etapa 2 foram pré-peneirados com estearato de magnésio e depois comprimidos em um tablete de bicamada.
4. Os tabletes de bicamada foram revestidos com película usando uma dispersão de Opadry®.

Exemplo 7

Fórmula de fabricação:

Sr. No.	Ingredientes	Quantidade (mg) /Tablete
Mistura Seca		
1	Dolutegravir	50,00
2	Emtricitabina	200,00
3	Fumarato de Disoproxil Tenofovir	300,00
4	Celulose microcristalina PH 102	350,00
5	Croscarmelose Sódica	25,00
Aglutinante		
6	Hipromelose E15 cps	20,00
7	Água purificada	q.s.
Mistura e Lubrificação		
8	Dióxido de silício coloidal	2,50
9	Celulose microcristalina PH 102	50,00
10	Croscarmelose Sódica	25,00
11	Estearato de magnésio	7,50
Peso Total do tablete não revestido		1030,00
Revestimento de Película		
12	Opadry®	25,00
13	Água purificada	q.s.
Peso do Tablete Revestido Final		1055,00

Processo de Fabricação:

1. Todos os materiais de cada parte foram peneirados e misturados a seco separadamente.

2. A solução aglutinante foi preparada através da adição de hipromelose em água purificada

3. Os grânulos foram preparados através da pulverização da solução aglutinante da etapa 2 na mistura seca.

4. Os grânulos obtidos foram classificados por tamanho e misturados com dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina e croscarmelose sódica e também lubrificados com estearato de magnésio.

5. Os grânulos lubrificados da etapa 4 foram comprimidos para formar tabletes e depois revestidos com película com uma dispersão de Opadry®.

Exemplo 8:

Fórmula de fabricação:

Sr. No.	Ingredientes	Quantidade (mg) /Tablete
Mistura Seca		
1	Dolutegravir	50,00
2	Fumarato de Disoproxil Tenofovir	300,00
3	Lamivudina	300,00
4	Celulose microcristalina PH 102	395,50
5	Croscarmelose Sódica	25,00
Aglutinante		
6	Hipromelose E15 cps	23,00

7	Água purificada	q.s.
Mistura e Lubrificação		
8	Dióxido de silício coloidal	2,50
9	Celulose microcristalina PH 102	50,00
10	Estearato de magnésio	9,00
Peso Total do Tablete Não Revestido		1155,00
Revestimento de Película		
11	Água purificada	25,00
12	Peso do Tablete Revestido Final	q.s.
	Peso do Tablete Revestido Final	1180,00

Processo de Fabricação:

1. Todos os materiais de cada parte foram peneirados e misturados a seco separadamente.
2. A solução aglutinante foi preparada através da adição de hipromelose em água purificada.
3. Os grânulos foram preparados pulverizando-se a aglutinante da etapa 2 na mistura seca.
4. Os grânulos obtidos foram classificados por tamanho e misturados com dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina e também lubrificados com estearato de magnésio.
5. Os grânulos lubrificados da etapa 4 foram comprimidos para formar tabletes e depois revestidos com película com uma dispersão de Opadry®.

Exemplo 9:**Fórmula de fabricação:**

Sr. No.	Ingredientes	Quantidade (mg) /Tablete
Mistura Seca		
1	Dolutegravir	50,00
2	Lamivudina	150,00
3	Zidovudina	300,00
4	Celulose microcristalina PH 102	395,00
5	Croscarmellose Sódica	25,00
Aglutinante		
6	Hipromelose E15 cps	20,00
7	Água purificada	q.s.
Mistura e Lubrificação		
8	Dióxido de silício coloidal	2,50
9	Celulose microcristalina PH 102	50,00
10	Estearato de magnésio	7,50
Peso Total do Tablete Não Revestido		1000,00
Revestimento de Película		
1	Opadry®	25,00
2	Água purificada	q.s.
Peso do Tablete Revestido Final		1025,00

Processo de Fabricação:

1. Todos os materiais de cada parte foram peneirados e misturados a seco separadamente.

2. A solução aglutinante foi preparada através da adição de hipromelose em água purificada

3. Os grânulos foram preparados pulverizando-se a solução aglutinante da etapa 2 na mistura seca.

4. Os grânulos obtidos foram classificados por tamanho e misturados com dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina e também lubrificados com estearato de magnésio.

5. Os grânulos lubrificados da etapa 4 foram comprimidos para formar tabletes e depois revestidos com película com uma dispersão de Opadry®.

Estará prontamente evidente àquele habilitado na técnica que diversas substituições e modificações podem ser feitas à invenção aqui descrita sem divergir do espírito da invenção. Deste modo, deve ser entendido que embora a presente invenção tenha sido especificamente descrita pelas

formas de realização preferidas e características opcionais, uma modificação e variação dos conceitos aqui descritos podem ser utilizadas por aqueles habilitados na técnica, e tais modificações e variações são consideradas como estando situadas dentro do escopo da invenção.

[00116] Deve ser entendido que a fraseologia e terminologia são aqui usadas para propósito de descrição e não devem ser consideradas como limitantes. O uso de “incluindo,” “compreendendo,” ou “tendo” e as variações destes aqui contidas é intencionado abranger os itens anteriormente listados e equivalentes destes, bem com itens adicionais.

[00117] Deve ser mencionado que, como usado neste relatório descritivo e nas reivindicações em anexo, as formas singulares “a”, “o” e “um/uma” incluem as referências plurais a menos que o contexto claramente imponha o contrário. Deste modo, por exemplo, a referência a “um polímero” inclui um polímero único bem como dois ou mais polímeros diferentes; a referência a um “plastificante” se refere a um plastificante único ou a combinações de dois ou mais plastificantes, e outros.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um inibidor de integrase, pelo menos um agente antirretroviral ou anti-HIV e opcionalmente um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um inibidor de integrase e pelo menos um agente antirretroviral ou anti-HIV na forma de um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o derivado farmaceuticamente aceitável é um sal, solvato, complexo, hidrato, isômero, éster, tautômero, anidrato, enantiômero, polimorfo ou pró-medicação.

4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um inibidor de integrase é dolutegravir ou elvitegravir.

5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um agente antirretroviral ou anti-HIV é selecionado de inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcrição reversa (NRTIs), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs), inibidores de protease (PIs), e inibidores de maturação (MIs) ou qualquer combinação dos mesmos.

6. Composição farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que compreende dolutegravir ou elvitegravir, tenofovir, e lamivudina.

7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizada pelo fato de que compreende dolutegravir ou elvitegravir, tenofovir, e emtricitabina.

8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizada pelo fato de que compreende dolutegravir ou elvitegravir, lamivudina, e zidovudina.

9. Composição farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que a composição também compreende um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis selecionados de carregadores, diluentes, enchedores, aglutinantes, lubrificantes, deslizantes, desintegrantes, agentes de carga, agentes de sabor ou qualquer combinação dos mesmos.

10. Composição farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que a composição está na forma de um tablete, minitables, grânulos, granulados, cápsulas, sachês, pós, pelotas, uma forma de dosagem líquida, preparação de injeção ou na forma de um kit.

11. Composição farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação anterior, caracterizada pelo fato de que a composição é uma formulação farmacêutica fundida a quente extrusada.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a composição também compreende pelo menos um polímero solúvel em água e/ou polímero intumescível em água e/ou polímero insolúvel em água, plastificante ou qualquer combinação dos mesmos.

13. Processo para preparar uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o processo compreende misturar o pelo menos um inibidor de integrase, pelo menos um agente anti-HIV ou antirretroviral e opcionalmente excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de: (a) separar e misturar a seco o pelo

menos um inibidor de integrase, pelo menos um agente anti-HIV ou antirretroviral e opcionalmente os excipientes farmacologicamente aceitáveis, (b) formar os grânulos do pelo menos um inibidor de integrase, do pelo menos um agente anti-HIV ou antirretroviral e opcionalmente excipientes farmacologicamente aceitáveis.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que os grânulos são comprimidos para formar um tablete de camada única, tablete de bi/multi camadas ou um minitables; ou enchidos em cápsulas de gelatina dura ou sachês.

16. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizada pelo fato de que é para o uso na prevenção, tratamento ou profilaxia de doenças causadas pelo retrovírus.

17. Uso de uma composição farmacêutica como definida nas reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para a prevenção, tratamento ou profilaxia de doenças causadas por retrovírus.

18. Método para prevenir ou tratar doenças causadas por retrovírus, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 12 a um paciente em necessidade da mesma.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a prevenção ou tratamento de doenças causadas por retrovírus é a prevenção ou tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida ou uma infecção por HIV.

RESUMO

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA PREVENIR OU TRATAR DOENÇAS CAUSADAS POR RETROVÍRUS”

Composição farmacêutica que compreende pelo menos um inibidor de integrase ou seu sal, solvato, complexo, hidrato, isômero, éster, tautômero, anidrato, enantiômero, polimorfo ou pró-medicação e pelo menos um agente antirretroviral ou anti-HIV ou seu sal, solvato, complexo, hidrato, isômero, éster, tautômero, anidrato, enantiômero, polimorfo ou pró-medicação.

The Cost-effectiveness and Budget Impact of 2-Drug Dolutegravir-Lamivudine Regimens for the Treatment of HIV Infection in the United States

Michael P. Girouard,^{1,2} Paul E. Sax,^{3,4} Robert A. Parker,^{1,4,5} Babafemi Taiwo,⁶ Kenneth A. Freedberg,^{1,2,4,7,8,9} Roy M. Gulick,¹⁰ Milton C. Weinstein,^{9,11} A. David Paltiel,¹² and Rochelle P. Walensky^{1,2,3,4,7}

¹Medical Practice Evaluation Center, and ²Division of General Internal Medicine, Massachusetts General Hospital, ³Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, ⁴Harvard Medical School, and ⁵Biostatistics Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; ⁶Division of Infectious Diseases, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois; ⁷Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, ⁸Department of Epidemiology, Boston University School of Public Health, and ⁹Department of Health Policy and Management, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts; ¹⁰Division of Infectious Diseases, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York; ¹¹Department of Biostatistics, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts; and ¹²Yale School of Public Health, New Haven, Connecticut

(See the Editorial Commentary by Koenig and Pape on pages 792–4.)

Background. Recommended human immunodeficiency virus (HIV) treatment regimens in the United States contain 3 antiretroviral agents, costing >\$30 000/person/year. Pilot studies are evaluating the efficacy of dual therapy with dolutegravir (DTG) and lamivudine (3TC). We examined the potential cost-effectiveness and budget impact of DTG + 3TC regimens in the United States.

Methods. Using a mathematical model, we projected the clinical and economic outcomes of antiretroviral therapy (ART)-naïve patients under 4 strategies: (1) no ART (for modeling comparison); (2) 2-drug: initial regimen of DTG + 3TC; (3) induction-maintenance: 48-week induction regimen of 3 drugs (DTG/abacavir [ABC]/3TC), followed by DTG + 3TC maintenance if virologically suppressed; and (4) standard of care: 3-drug regimen of DTG/ABC/3TC. Strategy-dependent model inputs, varied widely in sensitivity analyses, included 48-week virologic suppression (88%–93%), subsequent virologic failure (0.1%–0.6%/month), and Medicaid-discounted ART costs (\$15 200–\$39 600/year). A strategy was considered cost-effective if its incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was <\$100 000/quality-adjusted life-year (QALY).

Results. The 3 ART strategies had the same 5-year survival rates (90%). The ICER was \$22 500/QALY for induction-maintenance and >\$500 000/QALY for standard of care. Two-drug was the preferred strategy only when DTG + 3TC 48-week virologic suppression rate exceeded 90%. With 50% uptake of either induction-maintenance or 2-drug for ART-naïve patients, cost savings totaled \$550 million and \$800 million, respectively, within 5 years; savings reached >\$3 billion if 25% of currently suppressed patients were switched to DTG + 3TC maintenance.

Conclusions. Should DTG + 3TC demonstrate high rates of virologic suppression, this regimen will be cost-effective and would save >\$500 million in ART costs in the United States over 5 years.

Keywords. HIV; ART; cost-effectiveness; dolutegravir; lamivudine.

Combination antiretroviral therapy (ART) containing 3 active drugs from at least 2 different classes has been the standard of care for human immunodeficiency virus (HIV) treatment in the United States since the mid-1990s [1]. To reduce toxicity, complexity, and costs, strategies that decrease the number of active drugs have been evaluated, both as initial therapy and as “maintenance” therapy for patients who achieve virologic suppression. Although most efforts have yielded unacceptably high rates of treatment failure [2–5], 2-drug regimens with a boosted protease inhibitor (PI) plus lamivudine (3TC) have demonstrated favorable results [6–8].

Dolutegravir (DTG) is an integrase strand transfer inhibitor approved by the US Food and Drug Administration in 2013. As part of a 3-drug initial regimen, DTG has proven superior or noninferior to other first-line options [9–11]. In these studies, no patients experiencing virologic failure on DTG-based therapy developed resistance to DTG or nucleoside analogues, suggesting a high resistance barrier. Based on these findings, pilot studies are evaluating 2-drug DTG + 3TC as both initial and maintenance therapy, with results expected in early 2016 [12, 13].

Dolutegravir is available both individually (Tivicay, ViiV Healthcare) and as part of a single-tablet, 3-drug regimen combined with abacavir (ABC) and 3TC (Triumeq, ViiV Healthcare). DTG/ABC/3TC is 1 of 5 regimens currently recommended for initial HIV therapy by the 2015 Department of Health and Human Services (DHHS) guidelines [1]. As the average wholesale price (AWP) of branded DTG/ABC/3TC is \$31 800/person/year, a maintenance or 2-drug strategy including branded DTG and

Received 19 June 2015; accepted 7 October 2015; published online 9 December 2015.

Correspondence: R. P. Walensky, Medical Practice Evaluation Center, Massachusetts General Hospital, 50 Staniford St, 9th Flr, Boston, MA 02114 (rwalensky@partners.org).

Clinical Infectious Diseases® 2016;62(6):784–91

© The Author 2015. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/civ981

generic 3TC (AWP \$22 900/person/year) could produce substantial economic savings [14].

While pilot studies are ongoing, our objective was to use simulation modeling to examine the potential cost-effectiveness and budget impact of DTG + 3TC first-line ART strategies in the United States.

METHODS

Analytic Overview

We used the Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complication (CEPAC)-US model, a previously published microsimulation of HIV disease and treatment [15–17], to project the clinical and economic outcomes of HIV-infected, ART-naïve patients in the United States under 4 strategies: (1) no ART, for modeling comparison; (2) 2-drug, an initial 2-drug regimen of DTG + 3TC; (3) induction-maintenance, an initial 3-drug regimen of DTG/ABC/3TC, followed by DTG + 3TC maintenance for patients with virologic suppression at 48 weeks; and (4) standard of care (SOC), an initial 3-drug regimen of DTG/ABC/3TC. In the absence of comparative clinical trial data, the SOC 3-drug regimen was conservatively assumed to have both higher rates of 48-week virologic suppression and lower rates of later virologic failure than the 2-drug DTG + 3TC regimen. All simulated patients initiated ART upon entering care according to national guidelines and were eligible to receive subsequent ART regimens upon virologic failure [1].

Clinical and economic outcomes were assessed at 1-year, 5-year, 10-year, and lifetime horizons and included quality-adjusted life expectancy (QALE), the proportion of patients remaining on first-line ART, total medical costs, and ART costs. Lifetime projections of clinical and cost outcomes, discounted at 3% per year [18], were used to compute incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) for each strategy compared to the next less expensive strategy. We classified a strategy as “cost-effective” if its ICER fell below a frequently cited willingness-to-pay threshold in the United States of <\$100 000/QALY, from a modified societal perspective [19]. We also conducted a budget impact analysis (BIA) to estimate the potential cost savings of these strategies in the first 1, 3, and 5 years [20].

The CEPAC-US Model

The CEPAC-US Model is a patient-level microsimulation of HIV disease, treatment, and medical care costs in the United States [15–17]. Individual patients enter the model with characteristics drawn randomly from user-defined distributions of age, sex, CD4 cell count at presentation, and HIV RNA level. The model simulates a unique trajectory for each patient using specified transition probabilities, which determine monthly transitions between health states.

All modeled patients are eligible to initiate ART, regardless of CD4 cell count, in accordance with DHHS guidelines [1]. Efficacy of ART in the model depends on a patient’s level of adherence,

drawn from a logit distribution (0%–100%), with more highly adherent patients experiencing greater rates of virologic suppression (HIV RNA < 50 copies/mL) at 48 weeks. Patients on suppressive ART experience increases in CD4 cell count and are subject to a monthly, regimen-specific probability of virologic failure (HIV RNA ≥ 200 copies/mL) after 48 weeks, also stratified by adherence. Patients whose virologic failure is detected and confirmed by standard viral load monitoring are eligible to receive PI-based ART; probabilities of virologic suppression and subsequent failure similarly depend on adherence. Clinical events and costs are recorded over the patient’s lifetime; cohorts of 1 million patients are simulated to achieve stable per-person estimates.

Input Parameters

Cohort Characteristics

Cohort characteristics reflected previously untreated HIV-infected patients initiating ART in the United States. Parameters were derived from the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD), where mean age was 43 years (standard deviation [SD], 12 years), 84% were male, and mean CD4 count at ART initiation was 360 cells/ μ L (SD, 280 cells/ μ L) (Table 1) [21].

ART Efficacy and Adherence

The distribution of adherence levels in the cohort was derived from 2 studies of medication possession ratios (MPRs) of commercially and publicly (Medicaid) insured HIV-infected patients in the United States [22, 23]. We derived MPR levels (mean, 89% [interquartile range, 86%–98%]) using a logit-normal distribution. We assumed adherence was comparable between once-daily 1-pill and 2-pill regimens, as was shown in a recent meta-analysis of the effect of pill burden on HIV treatment adherence [29].

Patients in the 2-drug strategy were assumed to have virologic suppression of 88% at 48 weeks, based on findings for analogous 2-drug regimens [6, 24]. Patients in the induction-maintenance and SOC strategies—whose early suppression rates would, by definition, be the same—had overall suppression of 93% at 48 weeks (Table 1) [9, 11]. After suppression at 48 weeks, patients experienced virologic failure at rates derived from 96-week clinical trial data. Patients in 2-drug and induction-maintenance strategies were assumed to experience virologic failure at a rate of 0.6%/month [7, 24], and those in SOC experienced virologic failure at 0.1%/month [25]. These parameters were derived from clinical trial results and exclude loss to follow-up, protocol deviation, and death (Supplementary Appendix).

ART Costs

ART costs were from Red Book AWP; branded DTG/ABC/3TC was \$31 800/person/year and DTG + 3TC was \$22 900/person/year [14]. After applying a 23% and 70% Medicaid discount on branded and generic drugs, respectively, annual cost for model input was \$24 500 for branded DTG/ABC/3TC and \$15 200 for DTG + 3TC (Table 1) [28]. Subsequent PI-based and multidrug

Table 1. Base Case Input Parameters for an Analysis of Alternative Dolutegravir-Containing First-line Antiretroviral Therapy Strategies in the United States

Parameter	Value	Reference
Cohort characteristics		
Age, y, mean (SD)	43 (12)	[21]
Male/female, %	84/16	[21]
CD4 count at presentation, cells/ μ L, mean (SD)	360 (280)	[21]
ART efficacy		
Adherence distribution, %, mean (IQR)	89 (86–98)	Calculated from [22, 23]
First-line suppression <50 copies/mL at 48 wk, %^a		
2-drug (DTG + 3TC)	88	[6, 24]
Induction-maintenance (DTG/ABC/3TC)	93	[9, 11]
Standard of care (DTG/ABC/3TC)	93	[9, 11]
Virologic failure for suppressed patients, %/mo^a		
2-drug (DTG + 3TC)	0.6	[7, 24]
Induction-maintenance (DTG + 3TC)	0.6	[7, 24]
Standard of care (DTG/ABC/3TC)	0.1	[25]
Retention in care (/100 PY)		
Loss to follow-up		[26]
Adherence >95%	0.1	
Adherence <50%	84.5	
Return to care	18.1	[27]
Annual costs ^b (2014 USD)		[14, 28]
First-line ART		
2-drug	15 200	
Induction-maintenance ^c	24 500/15 200	
Standard of care	24 500	
Subsequent-line ART ^d	30 000–39 600	

Abbreviations: 3TC, lamivudine; ABC, abacavir; ART, antiretroviral therapy; DTG, dolutegravir; IQR, interquartile range; PY, person-years; SD, standard deviation; USD, US dollars.

^a The boxes around these parameters indicate that they are, by definition, equal (as the regimens are the same) and are varied in lockstep in sensitivity analysis. Initial virologic suppression of induction-maintenance was always equal to that of the standard of care (DTG/ABC/3TC), and later failure of 2-drug was always equal to that of induction-maintenance (DTG + 3TC).

^b ART costs were calculated as the average manufacturing price, based on Medicaid reductions of 23% of the average wholesale price (AWP) for brand-name drugs and 70% of AWP for generic drugs.

^c Induction regimen cost is equal to that of standard of care (DTG/ABC/3TC) for the first 48 weeks; after 48 weeks, maintenance regimen cost is equal to that of 2-drug (DTG + 3TC).

^d Those who switched to second-line ART upon virologic failure also experienced a quality-of-life decrement of 25% in the first month (0.25 quality-adjusted life-months) to account for side effects related to ritonavir-boosted protease inhibitors.

regimens ranged from \$30 000 to \$39 600 annually after Medicaid discount. Costs of routine medical care were stratified by CD4 cell count [17]. Costs were reported in 2014 US dollars.

Details of other model parameters can be found in the [Supplementary Appendix](#) and/or have been previously reported [16, 17].

Sensitivity Analyses

Univariate Sensitivity Analysis

In univariate analyses, we varied 48-week suppression of DTG/ABC/3TC for SOC and induction-maintenance (88%–93%); 48-week suppression of DTG + 3TC for 2-drug (83%–93%);

rate of post-48-week virologic failure for DTG + 3TC for induction-maintenance and 2-drug (0.1%–1.2%/month); annual costs for DTG/ABC/3TC (\$19 850–\$29 150) and DTG + 3TC (\$10 550–\$19 850); and annual costs for PI-based regimens (\$22 600–\$37 400).

Multivariate and Probabilistic Sensitivity Analysis

We subjected influential parameters to additional, multivariate sensitivity analysis. We also conducted a probabilistic sensitivity analysis, specifying distributions for these key model parameters to determine the probability that each strategy was the most cost-effective at a willingness-to-pay threshold of <\$100 000/QALY [30]. Probability distributions for ART efficacy inputs were derived from clinical trial data of DTG/ABC/3TC for the standard of care and of PI-based 2-drug regimens for 2-drug and induction-maintenance ([Supplementary Appendix](#)).

Budget Impact Analysis

Finally, we conducted a BIA of implementing these alternative DTG + 3TC regimens in the United States, examining potential cost savings over 1-, 3-, and 5-year time horizons. We accounted for the difference in costs between the regimen alternatives, the additional costs for those requiring second-line therapy, and deaths during the horizon. Anticipated “incident” annual HIV diagnoses were based on Centers for Disease Control and Prevention (CDC) data from 2013 (approximately 47 350 new diagnoses) [31]. Of those newly diagnosed, we assumed that an estimated 37% receive ART [32] and that only 50% were initiated on an induction-maintenance or 2-drug regimen, as some providers and/or patients might opt out of these strategies. In additional analyses, we evaluated the impact of switching various proportions of currently suppressed patients in the United States who have never experienced virologic failure (approximately 20% of the CDC-estimated 1.2 million HIV-infected individuals in the United States) to a DTG + 3TC maintenance strategy [32]. We varied assumptions about strategy uptake and ART regimen costs in sensitivity analyses. By convention, BIA results were undiscounted [20].

RESULTS

Base Case

Clinical Outcomes

Five-year survival was 90% in 2-drug, induction-maintenance, and SOC (Table 2). The proportion of patients remaining on first-line ART at 5 years varied, ranging from 89% in 2-drug to 97% with SOC. Among the ART strategies, undiscounted QALE was 22.56, 22.67, and 22.75 QALYs in 2-drug, induction-maintenance, and SOC, respectively.

Cost and Cost-effectiveness Outcomes

Per-person discounted 5-year cumulative medical costs were lowest for 2-drug (\$91 100), intermediate for induction-maintenance (\$96 500), and highest for SOC (\$121 900) (Table 2, Figure 1). First-line ART costs comprised 59%, 67%, and 76%

Table 2. Base Case Clinical and Economic Model Outcomes of Alternative Dolutegravir-Containing Antiretroviral Therapy Regimens

Strategy	Undiscounted Results					Discounted Results			
	Proportion of Patients Alive at 5 y (%)	Proportion of Patients Alive at 10 y (%)	Proportion of Patients on First-line ART at 5 y ^a (%)	Proportion of Patients on First-line ART at 10 y ^a (%)	QALYs	5-y Per-Person Cost (2014 USD)	Lifetime Per-Person Cost (2014 USD)	QALY	ICER ^b (\$/QALY)
No ART	53	21	5.90	68 700	118 600	4.98	–
2-drug	90	79	89	88	22.56	91 100	324 900	14.11	Weakly dominated ^c
Induction-maintenance	90	79	94	93	22.67	96 500	325 000	14.17	22 500
Standard of care	90	80	97	96	22.75	121 900	431 800	14.20	>500 000 ^d

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life-year; USD, US dollars.

^a Proportion of patients on first-line ART is out of all patients alive and on ART. Second-line therapy is assumed to be human immunodeficiency virus protease inhibitor based.

^b ICERs are evaluated using a willingness-to-pay threshold of <\$100 000 in 2014 USD.

^c By convention, a strategy is labeled “weakly dominated” if it costs more and is less effective than some combination of other strategies [39].

^d ICER for standard of care vs no ART is \$34 000/QALY (Supplementary Appendix).

of total costs for 2-drug, induction-maintenance, and SOC, respectively.

Discounted lifetime costs were \$118 600 for no ART and \$431 800 for SOC; excluding the dual-therapy strategies, the ICER for SOC was \$34 000/QALY compared with no ART and was cost-effective (Table 2). The costs for 2-drug (\$324 900) and induction-maintenance (\$325 000) were nearly identical. With no ART as comparator and including both dual-therapy strategies, the ICER for induction-maintenance was \$22 500/QALY; compared to induction-maintenance, the ICER for SOC was >\$500 000/QALY and was not cost-effective.

While in the base case, 2-drug was weakly dominated by the combination of no ART and induction-maintenance, its clinical and economic outcomes were nearly identical to those in induction-maintenance (2-drug ICER compared with no ART, \$22 600/QALY).

Sensitivity Analyses

Univariate Sensitivity Analyses

The most influential parameters in univariate sensitivity analyses were 48-week virologic suppression for DTG/ABC/3TC and DTG + 3TC; post-48-week virologic failure for DTG + 3TC;

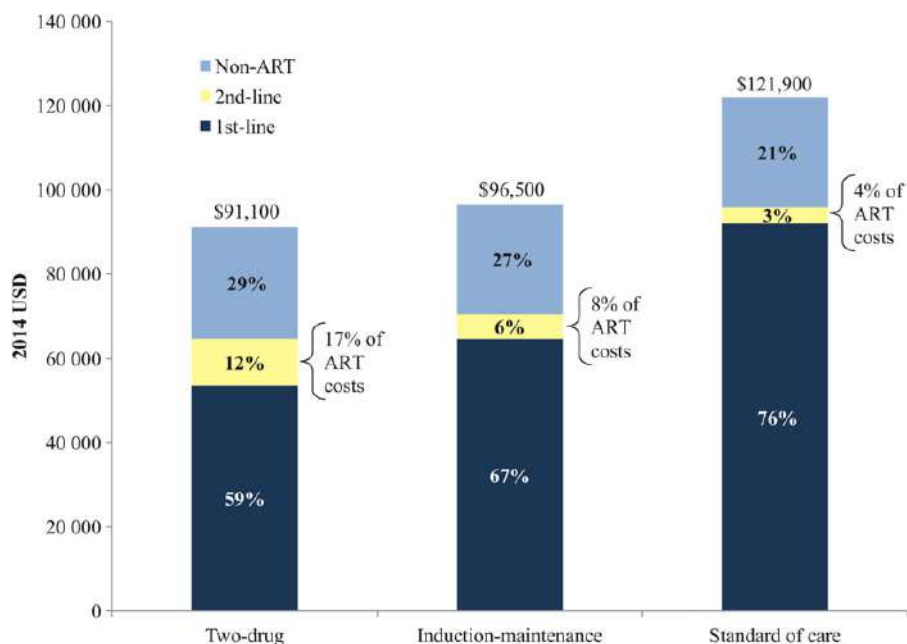


Figure 1. Cumulative discounted 5-year per-person costs (in 2014 US dollars [USD]) for the 2-drug, induction-maintenance, and standard-of-care strategies. Discounted costs stratified into first-line antiretroviral therapy (ART) costs (dark blue), second-line ART costs (yellow), and non-ART costs (light blue); the proportion of each cost category of total medical costs is labeled in each bar. Additionally, the proportion of 5-year ART costs comprised of second-line ART costs is shown.

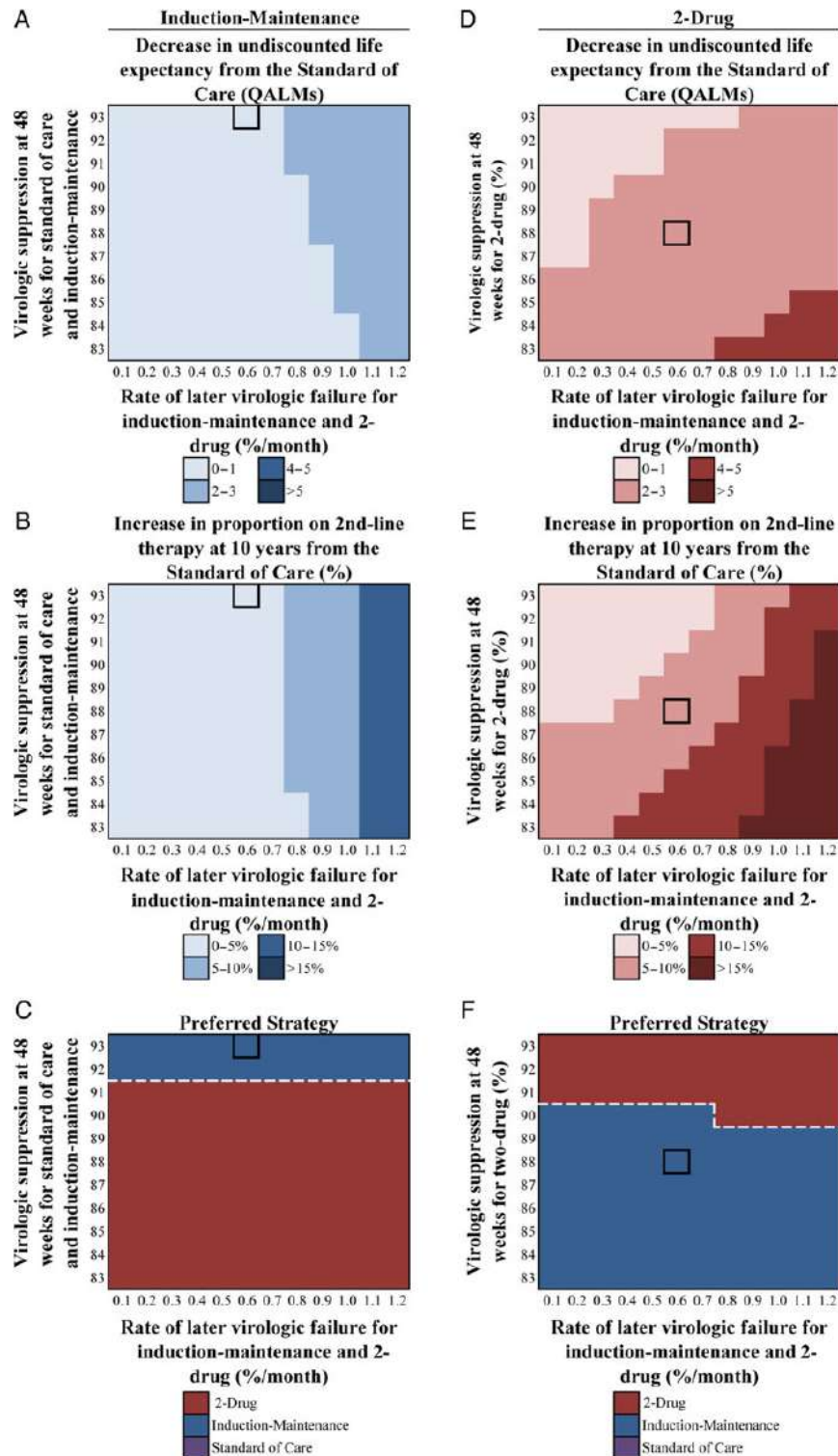


Figure 2. Multivariate sensitivity analyses varying 48-week virologic suppression and post-48-week later virologic failure for the induction-maintenance and 2-drug strategies. Analyses of induction-maintenance parameters. *A–C*, The y-axes vary the 48-week virologic suppression of the standard of care (SOC) and induction-maintenance strategy (dolutegravir [DTG]/abacavir [ABC]/lamivudine [3TC]); the x-axes vary the rate of post-48-week virologic failure for the induction-maintenance and 2-drug (DTG + 3TC) regimens. The open black boxes represent base case values. The decrease in undiscounted quality-adjusted life-months (QALMs) (*A*) and increase in proportion on second-line antiretroviral therapy (ART) at 10 years (*B*) of induction-maintenance compared to SOC are shown. *C*, The most cost-effective strategy with a threshold of <\$100 000/quality-adjusted life-year (QALY) as the parameters on the axes are varied, keeping all others constant. Analyses of 2-drug parameters: *D–F*, The y-axes vary the 48-week virologic suppression of the 2-drug regimen (DTG + 3TC); the x-axes vary the rate of post-48-week virologic failure for the induction-maintenance and 2-drug (DTG + 3TC) regimens. The decrease in undiscounted QALMs (*D*) and increase in proportion on second-line ART at 10 years (*E*) of 2-drug compared to SOC are shown. *F*, The most cost-effective strategy with a threshold of <\$100 000/QALY as the parameters on the axes are varied, keeping all others constant.

cost of DTG + 3TC; and cost of subsequent PI-based regimens (Supplementary Appendix).

Multivariate Sensitivity Analyses

Induction-Maintenance Parameters. In multivariate sensitivity analyses, we varied (1) 48-week virologic suppression for induction-maintenance and SOC (simultaneously, since they should be identical) and (2) later virologic failure for induction-maintenance and 2-drug (simultaneously, since they too should be identical) (Figure 2A–C). Only when later virologic failure for induction-maintenance was >0.7%/month did induction-maintenance result in a QALE decrease of >1 month (Figure 2A) or an increase in those on second-line ART at 10 years of >5% (Figure 2B) when compared to SOC. Induction-maintenance remained the most cost-effective strategy unless its 48-week virologic suppression rate was <92%, at which point 2-drug became the most cost-effective (Figure 2C); SOC was never the preferred strategy.

Two-Drug Parameters. We also varied ranges in 48-week virologic suppression for the 2-drug strategy with ranges of later virologic failure for induction-maintenance and 2-drug (Figure 2D–F). In general, these variations resulted in greater clinical changes compared to SOC. For example, 2-drug decreased QALE between 4 and 5 months when its initial virologic suppression was <86% and later virologic failure was ≥1.1%/month (Figure 2D). Under certain parameter variations, 2-drug resulted in >15% more patients receiving second-line ART at 10 years compared to SOC (Figure 2E). Two-drug became the most cost-effective strategy when its 48-week virologic suppression was >90% or when suppression was equal to 90% and later virologic failure for DTG + 3TC was >0.7%/month (Figure 2F); SOC was never the preferred strategy.

Probabilistic Sensitivity Analyses

In probabilistic sensitivity analysis, at a willingness-to-pay threshold of <\$100 000/QALY, induction-maintenance was the most cost-effective strategy in 59.4% of simulations, 2-drug was the

most cost-effective strategy in 40.4% of simulations, and SOC was the most cost-effective strategy in 0.2% of simulations.

Budget Impact Analysis

If half of newly diagnosed patients initiating ART in the United States were started on induction-maintenance annually, anticipated cost savings in the first 5 years would reach \$550 million; cost savings would reach \$800 million with a 2-drug strategy (Table 3). If, in addition, 25% of the estimated 240 000 eligible currently suppressed patients were switched to DTG + 3TC maintenance, 5-year savings could reach \$3.150–\$3.400 billion. Sensitivity analyses varying uptake of these strategies (50%–75% incident and 0%–50% prevalent cases) resulted in 5-year savings ranging from \$3.150 to \$6.410 billion. Anticipated cost savings are slightly more for 2-drug than for induction-maintenance, attributable to the cost savings for incident diagnosed patients in the first year of treatment (Table 3).

DISCUSSION

Dolutegravir-based therapy offers a potent, well-tolerated, and convenient HIV treatment option with a high barrier to resistance. Two small pilot studies are actively examining dual therapy with DTG + 3TC in HIV-infected patient populations: one as initial therapy among treatment-naïve patients and another as a maintenance strategy for patients on suppressive ART [12, 13]. Using a mathematical simulation of HIV disease and treatment, we demonstrate that an induction-maintenance strategy of 3-drug initial therapy with DTG/ABC/3TC followed by DTG + 3TC maintenance would be cost-effective in the United States under plausible virologic efficacy assumptions; DTG + 3TC as initial therapy could be even more cost effective. The difference between these 2 DTG + 3TC strategies depends on whether DTG + 3TC can achieve sufficiently high levels of initial virologic suppression. Furthermore, we find that the induction-maintenance and 2-drug strategies, if adopted, could save more than \$500 million or \$800 million, respectively, in HIV therapy costs in the first 5 years compared to the current SOC.

Table 3. Budget Impact Analysis Showing the Potential Cost Savings of 2 Alternative Dolutegravir-Containing Regimens in the United States

Start/Switch Condition	Induction-Maintenance ^a			2-Drug ^b		
	Year 1	Year 3	Year 5	Year 1	Year 3	Year 5
Start 50% incident	. . .	170	550	60	340	800
Start 50% incident/switch 25% prevalent	550	1760	3150	610	1930	3400
Start 50% incident/switch 50% prevalent	1090	3350	5740	1150	3530	6010
Start 75% incident/switch 25% prevalent	550	1840	3420	640	2100	3810
DTG + 3TC 25% price reduction	. . .	240	780	90	480	1150
DTG + 3TC 25% price increase	. . .	100	310	40	190	460
Best case (start 75% incident/switch 50% prevalent)	1090	3430	6020	1180	3700	6410

Data are shown as 2014 US dollars (in millions).
Abbreviations: 3TC, lamivudine; DTG, dolutegravir.
^a Patients initiated with 3-drug regimen and switched to DTG + 3TC at 48 weeks if virologically suppressed.
^b Patients initiated on a DTG + 3TC regimen.

In the absence of induction-maintenance or 2-drug efficacy data, we deliberately used estimates for 48-week virologic suppression and risk of subsequent virologic failure that were inferior to the SOC. Our results demonstrate that if the 48-week suppression rate of a DTG + 3TC initial regimen were >90% (compared to the base case), 2-drug initial therapy would become more cost-effective than induction-maintenance. In this situation, the budget impact would be even more favorable than that with induction-maintenance, since it would obviate the need for the more costly 3-drug induction strategy. Over wide variation in DTG + 3TC early efficacy and later failure estimates, we also find that, with these alternative strategies efficacious and available, the current SOC with DTG/ABC/3TC (or other comparably priced initial 3-drug regimens) provides little to no additional clinical benefit and is likely not cost-effective.

The potential cost-savings of any dual-therapy strategy must be balanced with its potential for clinical harm. Prior dual-therapy strategies have been associated with virologic failure and drug resistance [2–5], although we find that the potential for poorer clinical outcomes—on projected 5- and 10-year survival and on life expectancy—is very small, as second-line ART options are now so effective. However, the ethics of recommending an even marginally clinically inferior regimen on the grounds of cost savings would need to be considered in light of results of future clinical studies. In our model, the biggest disadvantage of either of the dual-therapy strategies was the increased proportion of patients who receive a more expensive, more complicated, and perhaps more toxic second-line PI-based regimen.

Based on US HIV treatment guideline development, neither pilot studies of DTG + 3TC nor our analysis will change guidelines without evidence from a fully powered clinical trial [1]. Indeed, all 5 recommended initial ART regimens in the 2015 DHHS HIV treatment guidelines have the highest-level recommendation and strongest evidence base (A1: strong recommendation, data from randomized controlled clinical trials). However, our results demonstrate, in advance of clinical data, that a trial of this nature has the potential for tremendous cost savings and is, thus, policy relevant. Currently, no fully powered study of DTG + 3TC is planned, although 2 additional single-arm studies of DTG + 3TC as initial therapy (AIDS Clinical Trials Group A5353) and maintenance therapy (French National Agency for AIDS Research LAMIDOL study) will be conducted (personal communication, Yazdan Yazdanpanah, MD, PhD, Hôpital Bichat, Paris, France).

If the DTG + 3TC pilot study efficacy data fall within the ranges associated with favorable cost-effectiveness in our analysis, this would provide strong justification for a large-scale, fully powered noninferiority trial of dual therapy for use as first-line or induction-maintenance HIV treatment in the United States. Several larger studies are investigating DTG as dual therapy with the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor rilpivirine [33–35]; because rilpivirine is a patented drug, the

potential for cost savings is lower than with DTG and generic 3TC. While a noninferiority trial of DTG + 3TC would cost an estimated \$20–\$30 million [36], these costs would be recouped within 1–2 years by the cost savings of this dual therapy, if it is proven to be noninferior.

Results of this study should be interpreted in light of several limitations. The most important is that the efficacy of DTG + 3TC dual therapy is currently unknown, and, as a result, virologic suppression and failure rates were derived from regimens that did not contain DTG. Nonetheless, our results were robust to large variation in these estimates, and our recommendations would hold if pilot study data are consistent with these. Our analysis did not include the cost of HLA-B*5701 genotype testing or hypersensitivity reactions for patients initiating ABC; however, inclusion of this cost (approximately \$150) does not change our policy conclusions [37]. We also assumed that the cost difference between a 3-drug and 2-drug regimen would remain constant over time, assuming that DTG will remain under patent in the United States at least 7 years from its US Food and Drug Administration approval in 2013; we vary the cost difference estimates in the BIA to anticipate possible changes in DTG + 3TC cost over the analysis horizon but recognize that drug costs may vary over time as some drugs become generic and other therapeutic options arise [38]. Finally, model inputs for 48-week virologic suppression exclude loss to follow-up, withdrawal of consent, and switching for other reasons and do not reflect reported intention-to-treat values; as such, our reported estimates of virologic suppression thresholds for DTG + 3TC are likely higher than those that would be observed in a clinical trial and could be as low as 85% (reported 90%).

In conclusion, we find that a 48-week induction strategy for ART-naïve patients with DTG/ABC/3TC—or likely any triple-therapy regimen—followed by a 2-drug maintenance regimen of DTG + 3TC for those virologically suppressed would likely be cost-effective in the United States. Similarly, DTG + 3TC as initial treatment would be even more cost-effective if early virologic suppression rates are close to those achieved by triple therapy. If half of the potentially eligible treatment-naïve patients in the United States adopted a DTG + 3TC strategy, >\$500 million in ART savings would accrue over 5 years. Savings would be considerably greater if eligible patients currently on 3-drug regimens were switched to DTG + 3TC maintenance. Given this substantial potential economic benefit alongside excellent clinical outcomes, if upcoming pilot data are promising, a fully powered clinical trial to evaluate the noninferiority of these strategies should be conducted.

Supplementary Data

Supplementary materials are available at <http://cid.oxfordjournals.org>. Consisting of data provided by the author to benefit the reader, the posted materials are not copyedited and are the sole responsibility of the author, so questions or comments should be addressed to the author.

Notes

Acknowledgments. The authors thank Benjamin Osher for his technical assistance.

Disclaimer. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health (NIH).

Financial support. This work was funded by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases at the NIH (grant numbers R01 AI093269, UM1 AI068636, R37 AI042006, UM AI069419); and the Massachusetts General Hospital Research Scholars Award (Executive Committee on Research to R. P. W.).

Potential conflicts of interest. P. E. S. has served as a consultant to AbbVie, Janssen, and Bristol-Myers Squibb and has received grants from Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline/ViiV, Gilead, and Merck. B. T. has served on an advisory board for ViiV and Gilead and has received financial support for an investigator-initiated study of DTG + 3TC by ViiV. M. C. W. has served as a consultant for OptumInsight on topics unrelated to human immunodeficiency virus. All other authors report no potential conflicts. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References


1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2015. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. Accessed 10 April 2015.
2. Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. N Engl J Med 1998; 339:1261–8.
3. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2008; 358:2095–106.
4. Taiwo B, Zheng L, Gallien S, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). AIDS 2011; 25:2113–22.
5. Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. AIDS 2008; 22:385–93.
6. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. Lancet Infect Dis 2014; 14:572–80.
7. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2015; 15:775–84.
8. Arribas JR, Girard PM, Landman R, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2015; 15:785–92.
9. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2013; 369:1807–18.
10. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. Lancet 2014; 383:2222–31.
11. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet 2013; 381:735–43.
12. Cahn P, The Huesped Foundation. Dolutegravir-lamivudine as dual therapy in naïve HIV-infected patients: a pilot study (PADDLE). 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02211482>. Accessed 20 March 2015.
13. Babafemi Taiwo, Northwestern University. Dolutegravir antiretroviral strategy to promote improvement and reduce drug exposure (ASPIRE). 2014. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02263326>. Accessed 20 March 2015.
14. Red Book online. 2015. Available at: <http://www.redbook.com/redbook/online/>. Accessed 23 March 2015.
15. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. N Engl J Med 2001; 344:824–31.
16. Ross EL, Weinstein MC, Schackman BR, et al. The clinical role and cost-effectiveness of long-acting antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2015; 60:1102–10.
17. Walensky RP, Sax PE, Nakamura YM, et al. Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. Ann Intern Med 2013; 158:84–92.
18. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
19. Cutler DM. Your money or your life: strong medicine for America's health care system. Oxford, UK: Oxford University Press, 2004.
20. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value Health 2014; 17:5–14.
21. Althoff KN, Gange SJ, Klein MB, et al. Late presentation for human immunodeficiency virus care in the United States and Canada. Clin Infect Dis 2010; 50:1512–20.
22. Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. PLoS One 2012; 7:e31591.
23. Hirsch JD, Gonzales M, Rosenquist A, Miller TA, Gilmer TP, Best BM. Antiretroviral therapy adherence, medication use, and health care costs during 3 years of a community pharmacy medication therapy management program for Medi-Cal beneficiaries with HIV/AIDS. J Manag Care Pharm 2011; 17:213–23.
24. Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. Lancet 2014; 384:1942–51.
25. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2013; 13:927–35.
26. Fleishman JA, Yehia BR, Moore RD, Korthuis PT, Gebo KA, HIV Research Network. Establishment, retention, and loss to follow-up in outpatient HIV care. J Acquir Immune Defic Syndr 2012; 60:249–59.
27. Helleberg M, Engsig FN, Kronborg G, et al. Retention in a public healthcare system with free access to treatment: a Danish nationwide HIV cohort study. AIDS 2012; 26:741–8.
28. Levinson DR. Medicaid drug price comparisons: average manufacturer price to published prices. US Department of Health and Human Services, 2005. Available at: <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-05-05-00240.pdf>. Accessed 9 April 2015.
29. Nachega JB, Parenti JJ, Uthman OA, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2014; 58:1297–307.
30. Baio G, Dawid AP. Probabilistic sensitivity analysis in health economics. Stat Methods Med Res 2015; 24:615–34.
31. Centers for Disease Control and Prevention. HIV surveillance report, 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/>. Accessed 10 April 2015.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Today's HIV/AIDS epidemic. 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/nchstp/newsroom/docs/HIVFactSheets/TodaysEpidemic-508.pdf>. Accessed 22 April 2015.
33. Nantes University Hospital. Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS). 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02069834>. Accessed 26 May 2015.
34. ViiV Healthcare. Regimen switch to dolutegravir + rilpivirine from current antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus type 1 infected and virologically suppressed adults (SWORD-1). 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02429791>. Accessed 21 May 2015.
35. ViiV Healthcare. Regimen switch to dolutegravir + rilpivirine from current antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus type 1 infected and virologically suppressed adults (SWORD-2). 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422797>. Accessed 26 May 2015.
36. Ethics in Health. The ethics of research studies with no direct benefit to children. 2013. Available at: <http://www.ethicsinhealth.org/?p=458>. Accessed 21 May 2015.
37. Centers for Medicare and Medicaid. 2015 clinical diagnostic laboratory fee schedule. 2015. Available at: <https://www.cms.gov/Medicare/Medicare-Fee-for-Service-Payment/ClinicalLabFeeSched/clinlab.html>. Accessed 28 August 2015.
38. Food and Drug Administration. FDA approves new drug to treat HIV infection. 2013. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm364744.htm>. Accessed 8 September 2015.
39. Cantor SB. Cost-effectiveness analysis, extended dominance, and ethics: a quantitative assessment. Med Decis Making 1994; 14:259–65.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients

Franco Maggiolo^{1*} , Roberto Gulminetti², Layla Pagnucco², Margherita Digaetano³, Simone Benatti¹, Daniela Valenti¹, Annapaola Callegaro⁴, Diego Ripamonti¹ and Cristina Mussini³

Abstract

Background: Little is known about the applicability of dual treatments based on integrase inhibitors. We explored the combination of lamivudine + dolutegravir as an option when switching from standard cART in virologically suppressed patients.

Methods: In this prospective cohort we enrolled patients previously switched to 3TC + DTG who were 18 years or older, with no previous resistance mutations to the used drugs, having a HIV-RNA <50 copies/ml for 6 months or longer, negative for HBsAg and on a stable (>6 months) cART.

Results: Ninety-four individuals were included. They were mostly men (77.7%) with a mean age of 53 years. They presented 159 co-morbidities including cardiovascular, bone, hepatic, kidney, and CNS diseases. Because of these pathologies, they took 207 non-ARV drugs (mean 2.2 per patient). Median duration of viral suppression was 77.5 months (IQR 61). All subjects were prospectively followed up to week 24 and all remained on dual therapy during the whole period. Neither virological failure, nor viral blip was detected.

The median CD4 count rose from 658 cells/mcl (IQR 403) to 724 cells/mcl (IQR 401) ($P = 0.006$) without a significant ($P = 0.44$) change in the CD4/CD8 ratio. A significant ($P < 0.0001$) increment of median creatinine from 0.87 mg/dl (IQR 0.34) to 0.95 mg/dl (IQR 0.29) was observed in the first 2 months but thereafter leveled on these values (1.00 mg/dl; IQR 0.35) ($P = 0.111$ compared to 2 months). The lipid profile slightly improved. The daily cost of cART was significantly ($P < 0.0001$) reduced of 6.89 euros (SD 6.10).

Discussion: Switching to a dual cART regimen based on lamivudine + dolutegravir maintains virological efficacy up to week 24, and is associated to slight improvements of the immunologic and metabolic status. The strategy allows to freely using concomitant medications for associated pathologies. The dual therapy is less expensive in economic terms.

Conclusion: Although still limited evidence exists, a dolutegravir-based dual therapy in combination with lamivudine shows promising results to be confirmed in larger controlled trials.

Keywords: Dual cART, Dolutegravir, Lamivudine, Switch, Simplification, Costs, Cohort

* Correspondence: franco31556@hotmail.com

¹Division of Infectious Diseases, ASST Papa Giovanni XXIII, Piazza OMS 1, 24127 Bergamo, Italy

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

In the first years of HIV epidemic the sequential use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) as monotherapy or dual therapies rapidly led to treatment failure because of the emergence of resistance-associated mutations [1]. Later, the use of combination antiretroviral therapy (cART), in which two NRTIs were combined with a third agent from a different therapeutic class, became the standard of care. Current treatment guidelines continue the convention of preferred cART based on combining a dual NRTI backbone with a third “anchor” agent [2, 3] as initial treatment. With the improved potency and tolerability and the higher barrier to the development of resistance of newer drugs interest has re-emerged for ARV-sparing strategies including monotherapy and dual therapies. A reduced drug burden could be of interest as patients with HIV are now living longer with an increasing prevalence of comorbidities associated with natural aging, including renal, cardiovascular, or liver diseases; cognitive decline; metabolic disorders such as diabetes and dyslipidemia; and osteoporosis [4]. Drug-related adverse events (AEs) associated with the long-term use of cART may contribute to these comorbidities [5–11].

Dual regimens have been applied as initial therapy in ARV-naïve patients or as a switch strategy in those patients who have become virologically suppressed on standard regimens [12–17]. Ideally, these regimens should achieve and maintain viral suppression and immunologic control while minimizing short- and long-term AEs, improve adherence and convenience, and reduce drug-drug interactions and costs. The Italian Guidelines for the treatment of HIV-infected adults [18] contain an entire chapter on “optimization” of cART with less-drug-regimens (LDR). It is recognized that reasons leading to the choice of a LDR (dual or mono therapies) include: a) intolerance to the ongoing regimen; b) presence of co-morbidities on which the current regimen could be detrimental; c) prevention of long-term toxicity; d) current regimen not anymore recommended; e) drug-drug interactions; and f) need to improve treatment adherence.

Little is known about the applicability of dual treatments based on integrase inhibitors and a NRTI. We report a prospective, clinical, uncontrolled experience on patients switched, while virologically suppressed, to the combination of dolutegravir plus lamivudine that is considered by Italian Guidelines as optional (CII) [18].

Methods

We considered for inclusion in this cohort only patients that, at the moment of therapeutic switch, had a HIV-RNA <50 copies/ml for 6 months or longer. All were negative for hepatitis B virus surface antigen, and were

on a stable (>6 months) cART generally based on a nucleosidic backbone plus a third anchor agent, or, in a few cases on other complex regimens. Further, only patients with no previous resistance mutations to either integrase inhibitors or lamivudine were selected. Resistance had to be determined by genotypic analysis before the start of cART or afterward in the occasion of viral blips before the current regimen was started. Patients were not included if they had a viral failure following their last genotypic test.

No alternative procedure (e.g. randomization) was applied, and drugs were used according to a considered alternative option in Italian Guidelines. In all patients, the decision to switch therapy was taken on clinical grounds as they presented a clinically relevant reason, either because of concomitant diseases, altered laboratory tests, drug adverse events or risk of drug-to-drug interactions. The drug combination was presented as a possible alternative and discussed individually according to clinical needs. The possibility to use the dual combination was discussed according to available data [40] and to results obtained with similar dual therapies [15, 16]. Alternatives were presented according to the specific clinical situation and comprehended (but were not limited to): a) possible alternative regimens such as for example 3TC + ATV/r or more complex combinations (either with 2 or 3 active agents e.g. INI + PI + MRV or INI + NNRTI + PI); b) the possibility to add therapies to counter-act specific adverse events (e.g. alendronate for osteoporosis or statins for dyslipidemia) with the possible connected adverse events (to stay with the previous example, gastro-intestinal discomfort; myalgia or myopathy); c) the possibility to increase the frequency of clinical controls to closely monitor clinical alterations (e.g. renal insufficiency); d) the possibility to overcome current adverse events by accepting different potential risks (e.g. stopping TDF for osteoporosis and starting ABC with potential CV risk); e) the possibility to change indicated adjunctive therapies because of risk of drug interactions (e.g. PPIs, Flumetasone, statins, amiodarone); f) the possibility to postpone needed but not life-saving treatments (e.g. DAAs for chronic HCV infection). The choice of the dual regimen was therefore a part of the patient/doctor relationship during normal clinical practice. Although patients were followed prospectively, none of them switched therapy after the decision to perform this analysis, consequently the local EC ruled out that no formal ethics approval was required and patients gave their informed consent solely for the use of clinical and laboratory data.

All patients were switched to a dual combination of dolutegravir (50 mg once daily) plus lamivudine (300 mg once daily). The switch was independent from the decision to include the patients in this cohort. Once included,

the patients were followed prospectively for at least six months

Patients were followed accordingly to current clinical practice as indicated from Italian guidelines with visits after 2, 4, 6 month and thereafter every 3–4 months. Each visit included a physical examination and blood and urine analysis performed using standard methods. For the only seek of this analysis, the primary endpoint was the virological response, defined as the proportion of patients with HIV viral load below 50 copies per milliliter 24 weeks after the switch.

Several other commonly collected data were used to evaluate possible secondary endpoints. We analyzed safety and tolerability by questioning patients at each visit and by physical examination and laboratory analysis. We evaluated immunological changes in terms of classical CD4+, CD8+ cell/counts variation and we also collected changes in creatinine and blood lipid content as possible markers of drug toxicity.

Data are presented as medians and interquartile range or percentages. Student's *t*-test for paired samples was employed to identify significant changes in immunological, renal and metabolic functions. We did all statistical analyses using SPSS version 17.

Results

Ninety-four individuals switched their regimen. All of them remained on lamivudine + dolutegravir dual therapy for the whole 24 weeks period. Patients continued the dual therapy thereafter and the median follow-up of the cohort was of 17.4 months (IQR 6.6) for 128.5 patient/years at the moment this report was written

Patients were mostly men of middle age and of Italian origin. Baseline characteristics are summarized in Table 1.

The patients had a long cART history and were on average on their fourth line of therapy. Most of patients (93.6%) were, at baseline, taking a triple-drug regimen, being the most common backbones tenofovir + emtricitabine (52.1%) or abacavir + lamivudine (36.2%). The most common anchor drugs were efavirenz (28.3%) and nevirapine (13.8%) among NNRTIs and either boosted atazanavir (13.8%) or boosted darunavir (12.8%) among PIs. A previous exposure to INI was documented in 14.9% of individuals. Only 6 subjects were on a dual therapy maraviroc + boosted darunavir (2); raltegravir + boosted darunavir (2); etravirine + boosted darunavir and etravirine + raltegravir (1 each).

The main reasons for therapeutic switch were concomitant diseases and abnormality of laboratory tests followed by drug related adverse events or possible adverse events or a potential drug-drug interaction. A mix of reasons was present in a remaining minority of patients (Table 1). Overall, they presented 159 co-morbidities (Fig. 1). Because of these pathologies, the patients took 207 different drugs

Table 1 Baseline characteristics of the 94 patients

Characteristic	Median or percentage	IQR
Gender (masculine)	77.7%	
Age (years)	52	13
Risk factor for HIV		
Heterosexual contacts	54.3%	
Homosexual contacts	23.4%	
Intravenous drug use	20.2%	
Other	2.1%	
Number of ARV drug lines	3	4
Time on cART (years)	10	12
Time on current cART (months)	37.5	61
Time below detection limit for HIV (months)	77.5	61
Drugs in baseline ARV regimen (patients treated with drug)		
TDF	52.1%	
ABC	36.2%	
AZT	3.2%	
EFV	28.7%	
NVP	13.8%	
RPV	10.6%	
ETR	4.3%	
ATV/r	13.8%	
DRV/r	12.8%	
APV/r	1.1%	
LPV/r	1.1%	
RAL	9.6%	
DTG	5.3%	
EVG	2.1%	
CD4 (cells/mcL)	673	403
Reasons for drug switch		
Concomitant disease	30.9%	
Abnormal laboratory test	28.7%	
Adverse Events	19.1%	
Drug/drug interaction	13.8%	
Concomitant diseases + abnormal laboratory test	4.3%	
Adverse events + drug/drug interaction	2.1%	
Abnormal laboratory test + drug/drug interaction	1.1%	

(mean 2.2; SD 1.7 drugs per patient) including, but not limited to, diuretics, beta-blockers, Ca-antagonists, ASA, statins, benzodiazepines, vitamins, PPI, insulin, metformin. At baseline all patients had a viral load < 50 copies/ml. The same HIV-RNA level was detected in all patients after 2 and 6 months from the switch. Neither virological failure,

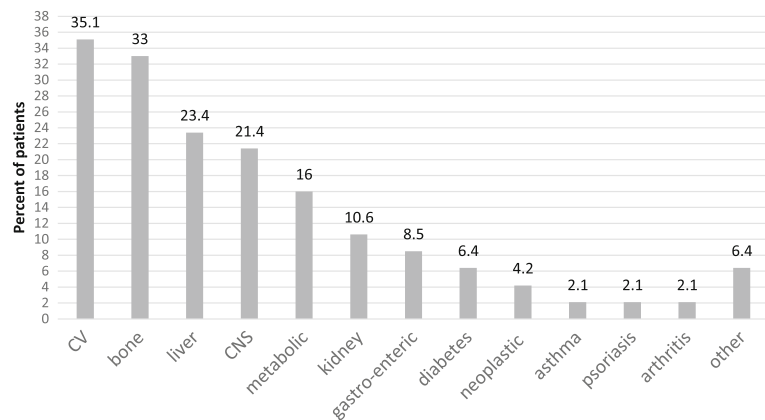


Fig. 1 Concomitant diseases in the 94 patients

nor viral blip above 50 copies/ml was detected. The median baseline CD4 count was 673 cells/mcl (IQR 403), at six months it raised to 724 cells/mcl (IQR) ($P = 0.006$) without a significant ($P = 0.44$) change in the CD4/CD8 ratio that varied from 0.83 (IQR 0.75) to 0.95 (IQR 0.77). A significant ($P < 0.0001$) increment of mean creatinine, 0.06 mg/dl in magnitude, was observed in the first two months raising the baseline value of 0.87 mg/dl (IQR 0.34) to 0.95 mg/dl (IQR 0.29), but thereafter leveled on these values being the median after 6 months 1.00 mg/dl (IQR 0.35) ($P = 0.111$ compared to 2 months). The lipid profile slightly changed after switching to the dual regimen: total cholesterol -7 mg/dl ($p = 0.047$); LDL-cholesterol -7 mg/dl ($P = 0.355$); HDL-cholesterol $+4$ mg/dl ($P = 0.036$) and triglycerides -31 mg/dl ($P = 0.012$); although differences were dependent on pre-switch type of cART, too (Fig. 2).

During the 6 month follow-up 3 patients were admitted to hospital because of causes judged unrelated to cART: diabetes, sub-dural hematoma and coronary stent positioning (one each).

At the end of follow-up (median 17.4 months) all patients still receiving the same ARV therapy (91/94) had a viral load was < 50 copies/ml and their median CD4 count was 763 cells/mcl (IQR 491) ($P = 0.002$ vs baseline). One patient was lost to follow-up and two patients died between the sixth month of therapy and the end of follow-up because of variceal bleeding due to an alcoholic cirrhosis and because of pulmonary cancer with brain metastasis (one case each). Finally, by changing regimen, the daily cost of cART was significantly ($P < 0.0001$) reduced of 6.89 euros (SD 6.10 euros) (Additional file 1).

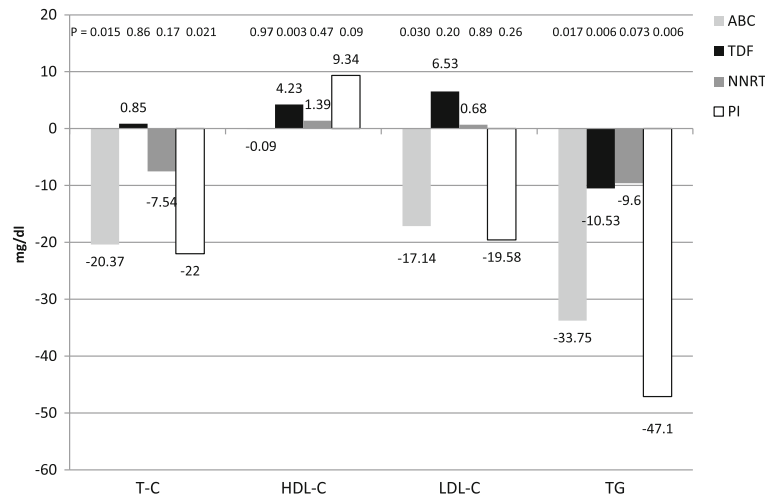


Fig. 2 Lipid variation. Difference in blood concentrations between baseline and 6 months

Discussion

Toxicities associated with antiretroviral agents are often drug class specific. Hyperlipidemia has been commonly associated with protease inhibitor (PI) use [19, 20], whereas mitochondrial toxicity (lipoatrophy, functional kidney dysfunction, cardiovascular accidents, and osteoporosis) [21, 22] has been associated with nucleoside analogs use. To overcome this situation, different strategies considering PI/rvtv-based dual regimens have been proposed. Most of them addressed the association of raltegravir [12, 13, 23]; lamivudine [14–16]; a non-nucleoside inhibitors (NNRTI) [17, 24] or maraviroc [25] to the boosted PI.

So far, however, the need of maintaining the efficacy and convenience of robust cART forced clinicians to include a boosted-PI in dual-therapy regimens. Consequently, the potential benefits for some organ systems (e.g., kidney, cardiovascular disease, and bone) were balanced by potential detriments in others (e.g., hyperlipemia).

The integrase inhibitor (INI) class has been increasingly recognized as a first-line option, especially because of its good efficacy and tolerability [2, 3].

In combination with two NRTI, the INI class was found to be superior to boosted-PIs [26, 27] or efavirenz [28–30] in large controlled studies, even though raltegravir showed a lower genetic barrier compared to dolutegravir [26].

In fact, dolutegravir is not only as efficient as raltegravir as a first-line strategy, but, similarly to boosted-darunavir, it is characterized by a high affinity to its target, resulting in strong and sustained binding [29]. Therefore, *in vitro* selection of mutants resistant to dolutegravir is very difficult.

To date, no emergent dolutegravir-resistant virus has ever been reported in a patient in whom dolutegravir was prescribed as a first therapy [31]. Nevertheless, patients in whom a first-generation INI has failed may have selected a pathway leading to cross-resistance, including dolutegravir [32]. As a matter of fact, a few recent communications have explored the possibility of dolutegravir monotherapy [33–36] and two of them reported 4 patients out of 61 (6.6%) who failed while on dolutegravir as monotherapy: all of them had been exposed to a first-generation INI (i.e. raltegravir or elvitegravir) [33, 34]. Better results have been obtained in some studies exploring the switch to a dual therapy using dolutegravir either in combination with rilpivirine [36, 37] or lamivudine [36, 38, 39], the latest being explored in naïve patients, too [40, 41]. Although small in numbers and heterogeneous in nature, these experiences have documented a substantial virological efficacy and tolerability of the dual regimens without exposing patients to the risk of selecting for INSTI-inducing resistance mutations.

To our knowledge, we report the largest cohort of patients simplified to the dual 3TC + dolutegravir regimen. The studied cART was effective in maintaining HIV-RNA suppression in a cohort of treatment-experienced

participants. We did not observe any virological failure, or any viral blip over the 50 copies/ml threshold. The switch therapy offered hints of an improved immunological outcome even in patients who already immune-reconstituted. The reduction of mitochondrial toxicity due to the reduced utilization of NRTIs may possibly explain this result [42]. Therapy was well tolerated and no patients stopped therapy because of low tolerability of dolutegravir. This is in contrast with the results recently described by a Dutch group [43] suggesting a high proportion of psychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation, despite the fact that our population, although numerically smaller, was wide enough to detect a problem of that size. Being all our patients treatment-experienced may have affected their perception of the overall tolerability of the regimen. Alternatively, the use of a reduced number of active drugs and/or the limitation of NRTI use may improve treatment acceptance. In our study, the dual combination resulted clinically neutral on the renal function and the creatinine increment we observed, although statistically significant, was of limited entity, occurred soon after the switch and stabilized thereafter. These changes are consistent with dolutegravir action as an inhibitor of the renal protein organic cation transporter 2 (OCT2) [44, 45].

As far as the lipid profile is concerned, our results are substantially similar to previously reported findings using the same drug combination [39]. We observed a reduction of triglycerides and total cholesterol, an increment of HDL-cholesterol, and stable levels of LDL-cholesterol; however, the pre-switch therapies influencing the baseline lipidic asset may influence the post-switch variation entity. With this respect, the use of triple drug combinations including boosted-PIs or backbones including abacavir may explain differences with previous experiences [36, 39].

Along with treatment-emergent toxicities, concomitant pathologies and the potential interactions with drugs used to treat these diseases were among the most frequent reasons for switching to the dual drug regimen. With this respect the combination of lamivudine and dolutegravir was safe and did not limit therapeutic choices (e.g. statins, GI-tract drugs, etc.). Finally, being the generic form of lamivudine available, the dual combination was economically convenient compared to all preferred regimens [2, 3].

Clearly, this observational study has several limitations: first of all, its nature does not allow for comparison with a control group, although we tried to limit analysis bias with the prospective design; second, the limited (in number) inclusion criteria allowed for a rather heterogeneous population (i.e.: wide CD4+ T-cell range, reasons for switching, associated drugs). We tried to limit this confounding bias by enrolling into the cohort only patients with a known therapeutic history and

a controlled HIV viremia. Finally, besides maintenance of virological suppression, we analyzed only a small group of safety parameters and considered as relevant only adverse events leading to treatment discontinuation. This may be a limit in a research setting, but strictly reflects a clinical relevance.

Conclusion

In conclusion, we demonstrated in an uncontrolled cohort of pre-treated individuals that switching to a dual cART regimen based on the association of lamivudine and dolutegravir is virologically effective up to 24 weeks, and is associated to slight improvements of the immunologic and metabolic status. This regimen should still be considered as under-investigated and its use cannot be considered routinely. However, the strategy, compared to several alternative ARV regimens, allows to reduce the risk of drug-drug interactions and to use safely concomitant medications for associated pathologies. The dual therapy, at least in our economic environment, is less expensive than most alternative ARV regimens, too.

In the near future, with the availability of new nucleotidic molecules [44] the clinical concern about some of the variables that lead to the therapeutic switch (NRTI-related toxicities) could become less compelling, however, having therapeutic alternatives is always to be considered advantageous as can allow to personalize therapy in individual patients. Although still limited evidence exists, a dolutegravir-based dual therapy in combination with lamivudine shows promising results to be confirmed in larger controlled trials.

Additional file

Additional file 1: DTG-3TC Anonymous db for paperR1. (XLSX 82.1 kb)

Abbreviations

95%CI: 95% confidence interval; AEs: Drug-related adverse events; cART: Combination antiretroviral therapy; INI: Integrase inhibitor; NNRTI: Non nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NRTI: Nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI: Protease inhibitor; RTV: Ritonavir

Acknowledgements

Not applicable

Funding

No funding

Availability of data and material

Data available in supporting file.

Authors' contributions

FM conceived and coordinated the study, performed the statistical analysis and wrote the manuscript. RG conceived the study, managed patients, collected data and helped to draft the manuscript. LP managed patients, collected data, discussed data interpretation and critically revised the manuscript. MD managed patients, collected data, discussed data interpretation and critically revised the manuscript. SB managed patients, collected data helped to draft the manuscript. DV collected data, discussed data interpretation and critically

revised the manuscript. AC managed patients, collected data, helped to draft the manuscript. DR managed patients, collected data, helped to draft the manuscript. CM conceived the study, managed patients, helped to draft the manuscript. All Authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

F.M. has served as a consultant on advisory boards for Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Tibotec; he has received lecture fees from Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Merck Sharp and Dome, and has received research and educational grants from Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline and Janssen-Cilag.

R.G. has served as consultant on advisory boards for Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Viiv Healthcare and received lecture fees from Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Roche, Viiv Healthcare, Merck Sharp and Dome.

D. R. has served as a consultant on advisory boards for Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp and Dome, Gilead and Janssen-Cilag and has received lecture fees from Bristol-Myers Squibb, Abbvie and Janssen-Cilag. Other authors: no conflict.

Consent for publication

Not applicable

Ethics approval and consent to participate

No experimental procedure (e.g. randomization) was applied, and drugs were used according to a considered alternative option in Italian Guidelines. In all patients, the decision to switch therapy was taken on clinical grounds as they presented a clinically relevant reason, either because of concomitant diseases, altered laboratory tests, drug adverse events or risk of drug-to-drug interactions. The drug combination was presented as a possible alternative and discussed individually according to clinical needs. The possibility to use the dual combination was discussed according to available data and to results obtained with similar dual therapies. Alternatives were presented according to the specific clinical situation. The choice of the dual regimen was therefore a part of the patient/doctor relationship during normal clinical practice. Although patients were followed prospectively, none of them switched therapy after the decision to perform this analysis, consequently the local EC ruled out that no formal ethics approval was required and patients gave their informed consent solely for the use of clinical and laboratory data.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Division of Infectious Diseases, ASST Papa Giovanni XXIII, Piazza OMS 1, 24127 Bergamo, Italy. ²Division of Infectious Diseases, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy. ³Division of Infectious Diseases, University of Modena, Modena, Italy. ⁴Microbiology and Virology Laboratory, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy.

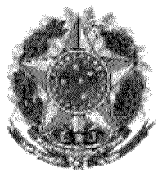
Received: 3 February 2017 Accepted: 8 March 2017

Published online: 16 March 2017

References

- Vella S, Schwartlander B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS*. 2012;26:1231–41. doi:10.1097/QAD.0b013e32835521a3.
- Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2015 Available: <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. Accessed 22 Sept 2016.
- European AIDS Clinical Society (2014) Guidelines: Clinical management of treatment of HIV infected adults in Europe. 2014 version 7.1. Available: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_english_71_141204.pdf. Accessed 22 Sept 2016.
- Salter ML, Lau B, Go VF, Mehta SH, Kirk GD. HIV infection, immune suppression, and uncontrolled viremia are associated with increased multimorbidity among aging injection drug users. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1256–64. doi:10.1093/cid/cir673.

5. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ*. 2010;341:c4986. doi:10.1136/bmj.c498698.
6. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371:1417–26. doi:10.1016/S0140-6736(08)60423-7.
7. Choi AI, Li Y, Deeks SG, et al. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation*. 2010;121:651–8.
8. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV positive patients. *AIDS*. 2010;24:1667–78.
9. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS*. 2012;26:825–31.
10. Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, et al. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS*. 2011;25:1289–98.
11. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e59551.
12. Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, et al. A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28:1196–206.
13. Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, et al. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PLoS One*. 2013;8:e73639.
14. Aribas JR, Girard P-M, Landman R. Dual treatment with lopinavir–ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir–ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70129-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70129-5). Accessed 1 Oct 2016
15. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Colafigli M, et al. Safety and feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients on stable treatment with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors + atazanavir/ritonavir with virological suppression (Atazanavir and Lamivudine for Treatment Simplification, ATLAS pilot study). *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1364–72.
16. Perez-Molina J, Rubio R, Rivero A, et al. Dual treatment with atazanavir ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomized, open label, non inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:775–84.
17. Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, Ortega PS, Callegaro A. NRTI sparing therapy in virologically controlled HIV-1 infected subjects: results of a controlled randomized trial (Probe). *JAIDS*. 2016;72:46–51.
18. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. 22 novembre 2016. Available at http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2545_allegato.pdf. Accessed Jan 2017.
19. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998;12:F51–8.
20. Mulligan K, Grunfeld C, Tai WW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV-1 infection. *JAIDS*. 2000;23:35–43.
21. Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;346:811–20.
22. Jones R, Sawleshwarkar S, Michailidis C, et al. Impact of antiretroviral choice on hypercholesterolaemia events: the role of the nucleoside reverse transcriptase backbone. *HIV Med*. 2005;6:396–402.
23. Cohen C, Green J, Olivet H, et al. A randomized pilot study of tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) + boosted atazanavir (ATV/r) vs. raltegravir (RALBID) + ATV/r vs. RAL BID + ATV BID. *J Int AIDS Soc*. 2012;15 suppl 4:18279.
24. Negro E, Molto J, Burger D, et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). *JAIDS*. 2005;38:47–52.
25. Gagliardini R, Rossetti B, Bianco C, et al. Safety and therapeutic efficacy of the switch to maraviroc + darunavir/ritonavir in HIV/HCV coinfecting patients: initial results from GUSTO study. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19818. doi:10.7448/IAS.17.4.19818.
26. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:461–71.
27. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014;383:2222–31.
28. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *JAIDS*. 2013;63:77–85.
29. Walmsley S, Antela A, Clumeck N, et al. on behalf of the SINGLE investigators. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369:1807–18.
30. Greig SL, Deeks ED. Abacavir/dolutegravir/lamivudine single-tablet regimen: a review of its use in HIV-1 infection. *Drugs*. 2015;75:503–14.
31. Wainberg MA, Han Y-S. Will drug resistance against dolutegravir in initial therapy ever occur? *Front Pharmacol*. 2015;6:90.
32. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in antiretroviral experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis*. 2014;210:354–62.
33. Rojas J, Blanco JL, Marcos MA, et al. Dolutegravir monotherapy in HIV-infected patients with sustained viral suppression. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:1975–81. doi:10.1093/jac/dkw078.
34. Katlama C, Soulié C, Caby F, et al. Dolutegravir as monotherapy in HIV-1-infected individuals with suppressed HIV viraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2646–50. doi:10.1093/jac/dkw186.
35. Oldenbuetel C, Wolf E, Ritter A, et al. Dolutegravir monotherapy as treatment de-escalation in HIV-infected adults with virological control: DoluMono cohort results. *Antiviral therapy* 2016; doi: 10.3851/IMP3082
36. Gubavu C, Prazuck T, Niang M, et al. Dolutegravir-based monotherapy or dual therapy maintains a high proportion of viral suppression even in highly experienced HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:1046–50.
37. Capetti AF, Sterrantino G, Cossu MV, et al. Switch to Dolutegravir plus Rilpivirine Dual Therapy in cART-Experienced Subjects: An Observational Cohort. *PLoS ONE*. 2016;11:e0164753. doi:10.1371/journal.pone.0164753.
38. Reynes J, Meftah N, Montes B. Dual therapy with dolutegravir and lamivudine maintains virologic suppression in HIV-infected HAART-treated patients: DOLULAM pilot study. Fifteenth European AIDS Conference, Barcelona, 2015. Abstract PE8/81.
39. Borghetti A, Baldin G, Ciccullo A, et al. Virological control and metabolic improvement in HIV-infected, virologically suppressed patients switching to lamivudine/dolutegravir dual therapy. *J Antimicrob Chemother* 2016; doi:10.1093/jac/dkw147
40. Figueroa MI, Sued O, Patterson P et al. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-infected, ARV naïve patients: first results of the PADDLE trial. Fifteenth European AIDS Conference, Barcelona, 2015. Abstract LBPS4/1.
41. Sued OG, Figueroa MI, Rolon MJ, et al. Comparable Viral Decay in Dual and Triple Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston 2016. Abstract 947.
42. Maggiolo F, Roat E, Pinti M, et al. Mitochondrial changes during d-drug-containing once-daily therapy in HIV-positive treatment-naïve patients. *Antivir Ther*. 2010;15:51–9.
43. De Boer M, Van den Berk G, Van Holten N, Oryszczyn J, Dorama W, Moha DA, et al. Intolerance of dolutegravir containing cART regimens in real life clinical practice. *AIDS* 2016; doi: 10.1097/QAD.0000000000001279
44. Shah BM, Schäfer JJ, DeSimone, JA Jr. Dolutegravir: A New Integrase Strand Transfer Inhibitor for the Treatment of HIV. *Pharmacotherapy* 2013; doi: 10.1002/phar.1386
45. Post FA, Tebas P, Clarke A, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Adults With Renal Impairment: 96-Week Results From a Single Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *JAIDS* 2016; doi: 10.1097/QAI.0000000000001186



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0611634-5 A2**

(22) Data de Depósito: 13/06/2006
(43) Data da Publicação: 21/09/2010
(RPI 2072)



★ B R P I 0 6 1 1 6 3 4 A 2 ★

(51) *Int.Cl.:*

A61K 9/24
A61K 9/26
A61K 31/675
A61K 31/513
A61K 31/535
A61P 31/18

(54) Título: **FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA UNITÁRIA**

(30) Prioridade Unionista: 13/06/2005 US 60/690,010,
07/02/2006 US 60/771,279, 07/02/2006 US 60/771,279, 13/06/2005
US 60/690,010

(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB & GILEAD
SCIENCES, LLC

(72) Inventor(es): MARK M. MENNING, MUNIR A. HUSSAIN,
REZA OLIYAI, ROBERT A. LIPPER, ROBERT L. JERZEWSKI, TAIYIN
YANG, TERRENCE C. DAHL

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006023223 de 13/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/135933 de 21/12/2006

(57) Resumo: FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA UNITÁRIA. De acordo com essa invenção, é fornecido um produto farmacêutico inédito que contém efavirenz, emtricitabina e tenofovir DF como uma forma de dosagem oral unitária multicomponentes, o componente 1 compreendendo tenofovir DF (e, opcionalmente, emtricitabina) e o componente 2 compreendendo efavirenz, em que os componentes 1 e 2 estão em uma configuração estabilizante. Em modalidades preferidas, o componente 1 é feito por granulação seca.

Relatório descritivo da Patente de Invenção para "FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA UNITÁRIA".

Antecedentes da Invenção

5 Este pedido está relacionado aos produtos para o tratamento de infecções virais, especialmente infecções por HIV, com o uso dos compostos antivirais conhecidos efavirenz (nome comercial Sustiva, também conhecido como EFV), emtricitabina (nome comercial Emtriva, também conhecido como FTC) e tenofovir DF (fumarato de disoproxil, também conhecido como TDF) (nome comercial Viread, vendido em combinação com emtricitabina
10 sob o nome comercial Truvada).

O produto Truvada é produzido por granulação úmida de emtricitabina e tenofovir DF (WO 04/64845), que nessas circunstâncias produz uma forma de dosagem quimicamente estável. Esse produto não contém efavirenz.

15 A terapia do HIV com o uso de efavirenz, bem como de emtricitabina e tenofovir DF, tem sido considerada desejável (daqui por diante "combinação tripla"; veja WO 04/64845). A fabricação de um produto comercialmente viável de combinação tripla, no entanto, necessitaria que o produto final cumprisse as exigências rigorosas do FDA (*Food and Drug Administration* - agência governamental americana que regula e fiscaliza a fabricação
20 de comestíveis, drogas e cosméticos) quanto à bioequivalência em relação aos produtos comerciais, Viread (fumarato de disoproxil tenofovir), Emtriva (emtricitabina) e Sustiva (efavirenz), e de que o comprimido tenha um tamanho adequado para que os pacientes possam engoli-lo facilmente.

25 Os esforços iniciais para simplesmente combinar os três fármacos (intermediários farmacêuticos ativos, ou APIs) em uma composição unitária, essencialmente homogênea, fabricada por granulação úmida, foram incapazes de produzir um comprimido quimicamente estável. O tenofovir DF nesse comprimido de combinação era altamente instável e degradado rapidamente em estudos de estabilidade. A formulação de efavirenz era inesperadamente incompatível com tenofovir DF, um resultado agora atribuído ao
30 tensoativo (lauril sulfato de sódio) encontrado na porção de efavirenz da

formulação.

Outra tentativa foi feita para produzir a combinação tripla, dessa vez usando uma granulação seca da combinação de três partes e omitindo o tensoativo. Isso resultou em um comprimido que obteve bioequivalência com relação ao efavirenz em testes clínicos humanos. Tanto a concentração de pico de efavirenz na corrente sangüínea quanto a exposição total ao fármaco (Cmax e AUC) foram abaixo dos parâmetros determinados para o comparador comercial, comprimidos de Sustiva (efavirenz). Os inventores concluíram que pelo menos o tensoativo nos comprimidos de combinação tripla (efavirenz/emtricitabina/fumarato de disoproxil tenofovir) era necessário para se obter bioequivalência ao Sustiva.

A seguir, foram fabricados comprimidos de combinação por granulação úmida do componente de efavirenz com o tensoativo e outros excipientes, fabricando-se separadamente o componente de Truvada usando granulação seca, misturando-se os granulados em conjunto, comprimindo-se a mistura em comprimidos, e depois revestindo com película os comprimidos. Inesperadamente, essa abordagem também não produziu a bioequivalência desejada entre o produto comercial, Sustiva (efavirenz) e o material do teste clínico (ou seja, o produto comercial proposto de combinação tripla). Foi necessária uma etapa inédita e inventiva para superar as desvantagens de abordagens mais diretas para uma forma de dosagem de combinação tripla.

O Pedido pendente U.S.S.N. 60/771.353 (depositado na mesma data e expressamente aqui incorporado por referência) é dirigido à solução de outro obstáculo encontrado na preparação da forma de dosagem de combinação tripla, o que consiste na redução do tamanho do produto combinado. Embora a técnica estabelecida relate a fabricação bem-sucedida de preparações quimicamente estáveis de Truvada (WO04/64845), essas preparações contêm proporções relativamente baixas de excipiente em relação ao API. O aumento da proporção de excipientes e granulação úmida da combinação de três APIs resultou inesperadamente em uma preparação na qual o tenofovir DF era altamente instável. Como relatado no U.S.S.N. 60/771.353, acredita-

se que o uso de água suficiente para se obter a granulação úmida de efavirenz (que tem solubilidade relativamente baixa em comparação com emtricitabina e tenofovir DF) fez com que os últimos dois APIs se dissolvessem em uma mistura eutética.

5 A mistura eutética secou durante a granulação para formar um produto vítreo ou amorfo em que o tenofovir DF é quimicamente instável em comparação com o API cristalino. O fornecimento de excipiente suficiente para atenuar o efeito da água em excesso não foi consistente com o objetivo de se obter uma forma de dosagem oral da combinação tripla de proporções
10 manuseáveis.

 Como descrito ainda no U.S.S.N. 60/771.353, esse obstáculo foi superado granulando-se a composição de emtricitabina e tenofovir DF, ou seja, granulando-se a composição sem o contato da mesma com uma quantidade desestabilizadora de água líquida. A redução de água (particularmente, água líquida) ou redução da presença de água em uma quantidade não
15 substancial elimina a formação desvantajosa de uma mistura eutética e aumenta a estabilidade do produto farmacêutico resultante.

 Apesar das vantagens conferidas pela granulação seca do componente de emtricitabina/tenofovir DF, ainda era necessário superar a incompatibilidade inesperada de tenofovir DF e do tensoativo usado na formulação de Sustiva.
20

Sumário da Invenção

 De acordo com esta invenção, os objetivos de estabilidade e bioequivalência para o produto de combinação tripla foram obtidos fornecendo-se uma forma de dosagem de multicomponentes, um componente compreendendo tenofovir DF e, opcionalmente, emtricitabina, e o outro compreendendo pelo menos efavirenz. Outra modalidade da invenção é uma forma de dosagem que compreende um componente de tenofovir DF e um componente tensoativo que não faz contato desestabilizador com o componente de
25
30 tenofovir DF.

Descrição Detalhada da Invenção

 A forma de dosagem desta invenção compreende efavirenz, em-

tricitabina e tenofovir DF. Como observado, tenofovir DF e efavirenz estão em componentes separados. Emtricitabina geralmente está incluída no componente de tenofovir DF, mas em outras modalidades a emtricitabina está presente em seu próprio componente, ou está misturada com o componente de efavirenz. Sua disposição não é crítica para a prática desta invenção. É necessário apenas que a emtricitabina esteja presente na forma de dosagem, e que o componente de tenofovir DF seja substancialmente separado do tensoativo no componente de efavirenz. Qualquer método, aditivo, característica do processo ou configuração que minimize adequadamente o contato de tensoativo com tenofovir DF é adequado na prática desta invenção.

O termo "componente" significa uma unidade ou um compartimento fisicamente distinto que está associado fisicamente e em contato com outros componentes. Isso não significa que as unidades ou os compartimentos não estejam fisicamente em contato. Na verdade, prefere-se geralmente que estejam em contato físico e formem um dispositivo, artigo ou composição unitária. O grau de associação é somente aquele necessário para facilitar o consumo oral da composição como uma forma de dosagem única. Esta invenção não inclui, por exemplo, embalagens para o paciente com os produtos Sustiva e Truvada em locais ou recipientes separados, ou outras associações que sejam essencialmente soluções embaladas isoladas (embora, evidentemente, as composições desta invenção opcionalmente sejam embaladas em qualquer forma convencional adequada nessas circunstâncias).

Tipicamente, os componentes da forma de dosagem desta invenção são organizados convenientemente em camadas múltiplas, normalmente uma bicamada, como mostrado na modalidade exemplificada. No entanto, caso esteja presente emtricitabina em seu próprio componente, a forma de dosagem constituirá pelo menos uma estrutura de três camadas. Não há necessidade de ter um componente único para cada fármaco (por exemplo, as formas de dosagem incluem opcionalmente 2 camadas para cada um dos componentes, para um total de 6). Dessa forma, a unidade de dosagem inclui laminados de muitos componentes. Não é necessário que haja números iguais de cada componente, por exemplo, camadas, para cada fármaco

ou combinação de fármacos, desde que a dosagem total de todos os componentes no somatório seja a quantidade desejada.

Outros meios para organizar espacialmente os componentes são adequados, desde que seja obtido o grau desejado de separação de tenofovir DF e tensoativo. Por exemplo, em vez de formar camadas planas ao longo do eixo de um comprimido, os componentes opcionalmente são organizados de forma anular, com cada anel ou cilindro contendo um componente separado. Outra alternativa é o emprego de um processo de revestimento por compressão para associar os componentes.

Os componentes geralmente estão em contato direto entre eles, ou seja, não há barreira ou camada protetora entre eles. Em outras modalidades, é introduzida uma barreira entre os componentes incompatíveis. Um exemplo adequado dessa modalidade da invenção seria uma cápsula multi-compartimentos, em que os componentes incompatíveis são distribuídos em compartimentos separados. Alternativamente, é fornecido opcionalmente um comprimido que contém um componente encapsulado liberado ou distribuído dentro do componente incompatível. Em geral, a mistura íntima e direta dos componentes incompatíveis é indesejável, a menos que sejam fornecidos meios para proteger o componente de tenofovir DF do tensoativo.

Em modalidades típicas, os componentes da forma de dosagem desta invenção são organizados espacialmente de modo a não colocar o componente de tenofovir DF em contato desestabilizador com o tensoativo no componente de efavirenz. "Desestabilizador" significa qualquer contato entre tenofovir DF e tensoativo que seja capaz de causar a degradação farmacologicamente inaceitável do tenofovir DF. Uma configuração estabilizante é qualquer organização espacial dos componentes de tenofovir DF e de efavirenz que não cause a geração de uma "quantidade farmacologicamente inaceitável" de qualquer um dos produtos de degradação seguintes. Um contato desestabilizador é uma organização espacial que resulte na geração de qualquer um dos produtos de degradação seguintes em uma "quantidade farmacologicamente inaceitável".

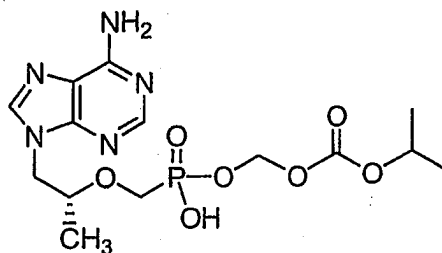
A geometria espacial e as condições do contato permitido entre

tenofovir DF e componente que contém tensoativo são essencialmente ilimitadas. Essa geometria espacial é denominada uma “configuração estabilizante” ou, em outras palavras, é uma configuração que não contém um “contato desestabilizador” como definido abaixo. Há muitas formas nas quais a observação central desta invenção (ou seja, de que lauril sulfato de sódio desestabiliza tenofovir DF) pode ser projetada para evitar a geração de níveis farmacologicamente inaceitáveis de degradação de tenofovir DF.

Além disso, quando a emtricitabina está presente no componente de tenofovir DF, o contato permitido que também é aquele que não produz quantidades farmacologicamente inaceitáveis de produto de degradação de emtricitabina.

“Degradação” de tenofovir DF é a geração - em quantidades farmacologicamente inaceitáveis - de pelo menos um dos produtos de degradação mono-POC PMPA, dímero ou dímero misto. “Degradação” de FTC é definida como a geração — em quantidades farmacologicamente inaceitáveis, de FTU. Esses produtos de degradação são mostrados abaixo.

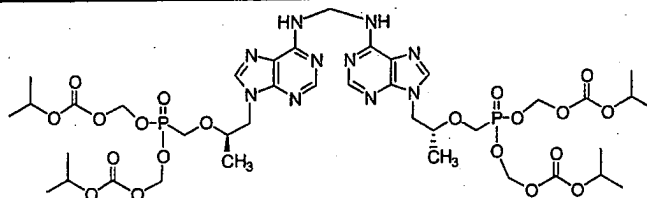
Mono- POC-PMPA



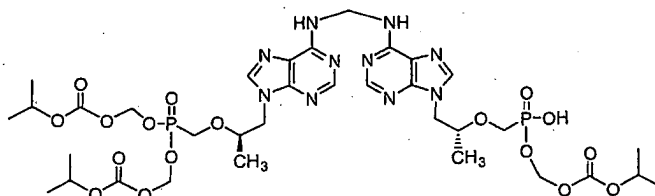
mono-POC PMPA

Produtos de degradação dimérica

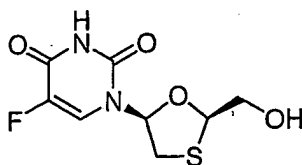
Dímero



Dímero misto



FTU possui a estrutura



Uma "quantidade farmacologicamente aceitável" é definida como as quantidades seguintes de cada produto de degradação. Produtos de degradação opcionalmente são testados em quantidades absolutas ou em acréscimo.

A quantidade absoluta ou total de produto de degradação é simplesmente a quantidade encontrada no artigo de teste. A quantidade incremental é a quantidade adicional de produto de degradação que aparece no produto em relação àquela que estava presente (caso esteja) no material de partida de API. Além disso, a quantidade de produto de degradação opcionalmente é medida em dois pontos no tempo. Um é no momento da liberação no mercado consumidor. O outro é depois da exposição às condições de estocagem sob as condições descritas abaixo, ou seja, a validade apresentada abaixo.

Quantidades totais na liberação (primeira venda comercial)

No máximo cerca de 3%, normalmente cerca de 1,5%, de monomero PMPA.

No máximo cerca de 1%, normalmente cerca de 0,5% de Dímero.

No máximo cerca de 0,5%, normalmente cerca de 0,25% de Dímero Misto.

Menos de cerca de 0,5%, normalmente cerca de 0,2% de FTU.

Quantidades totais na validade (estocagem a 25°C/60% de umidade relativa (UR) por 24 meses)

No máximo cerca de 10%, normalmente cerca de 5% de monomero PMPA.

No máximo cerca de 2%, normalmente cerca de 1% de Dímero.

No máximo cerca de 2%, normalmente cerca de 1% de Dímero

Misto.

No máximo cerca de 4%, normalmente cerca de 2% de FTU.

Quantidades incrementais na liberação (primeira venda comercial)

No máximo cerca de 2%, normalmente cerca de 0,5%, de mono-POC PMPA.

5 No máximo cerca de 0,6%, normalmente cerca de 0,1% de Dímero.

No máximo cerca de 0,3%, normalmente cerca de 0,05% de Dímero Misto.

Menos de cerca de 0,4%, normalmente cerca de 0,1% de FTU.

10 Quantidades incrementais na validade (estocagem a 25°C/60% de UR por 24 meses)

No máximo cerca de 9%, normalmente cerca de 4% de mono-POC PMPA.

15 No máximo cerca de 1,6%, normalmente cerca de 0,6% de Dímero.

No máximo cerca de 1,8%, normalmente cerca de 0,8% de Dímero Misto.

No máximo cerca de 3,9%, normalmente cerca de 1,9% de FTU.

20 A percentagem de produtos de degradação é a quantidade de produto de degradação medida por comparação do tempo de retenção por HPLC. Na comparação do tempo de retenção por HPLC, é necessário que o tempo de retenção dos picos principais observados nos comprimidos esteja dentro de 2% do tempo de retenção dos picos principais em uma preparação-padrão de referência que contém efavirenz, emtricitabina e tenofovir DF em

25 um ensaio que tenha demonstrado ser específico para efavirenz, emtricitabina e tenofovir DF. A percentagem é determinada dividindo-se a quantidade total de tenofovir DF mais os três produtos de degradação pela quantidade de produto de degradação individual determinado pelo ensaio de HPLC.

30 Esses parâmetros são empregados para avaliar se uma composição de teste atingiu as exigências de um contato estabilizante. Por exemplo, uma forma de dosagem de combinação tripla é opcionalmente projetada como um artigo modelado que compreende bastões de grânulos compri-

dos do componente de tenofovir DF dispersos dentro de uma matriz do componente de efavirenz. Diversos tamanhos do bastão podem ser usados na fabricação da composição. Essa constelação de produtos potenciais seria então testada ou estocada sob as condições acima, e depois testada para avaliar a geração de tenofovir DF e/ou produtos de degradação FTC. Se o produto resultante mediante liberação não contivesse mais do que os limites aproximados especificados de qualquer um ou mais dos 4 contaminantes listados sob qualquer um dos 4 paradigmas do ensaio acima, então o contato seria considerado estabilizante. Evidentemente, aqueles versados na técnica podem adotar padrões mais rigorosos, mas essa é uma questão de escolha e não deve limitar o escopo desta invenção.

Em modalidades preferidas, a emtricitabina e o tenofovir DF são combinados, e esse componente é preparado por granulação seca (U.S.S.N. 60/771.353). Em modalidades preferidas, a composição que compreende tenofovir DF seco granulado e emtricitabina é empregada em um componente das formas de dosagem desta invenção.

A granulação seca é um processo bem conhecido de fabricação farmacêutica por si mesmo. Em geral, o API é combinado com excipientes e excipiente lubrificante e depois comprimido para formar uma massa. Essa massa tipicamente é então triturada ou moída, e depois peneirada para se obter o tamanho desejado de partícula. O produto granular é comprimido em comprimidos, preenchido em cápsulas ou de algum outro modo transformado em uma forma de dosagem unitária de forma convencional.

A compressão em uma massa é obtida por equipamento convencional. Tipicamente, o API e os excipientes são passados através de um aparelho cilíndrico para compactação. No entanto, são opcionalmente usados outros meios para a compactação da mistura de API, por exemplo, compactação em bastões.

Um processo de granulação seca é aquele em que uma composição seca do API e de excipiente(s) selecionado(s) é comprimida para formar uma massa, que é triturada ou moída, se necessário, e depois opcionalmente peneirada para produzir os grânulos de tamanho desejado. A

compressão em uma massa é obtida por equipamento convencional. Tipicamente, o API e os excipientes são passados através de um aparelho cilíndrico para compactação. No entanto, podem ser usados outros meios para a compactação da mistura de API, por exemplo, compactação em bastões.

5 Uma composição que compreende emtricitabina e tenofovir DF granulados secos é o produto de um processo de granulação seca. Essa composição essencialmente retém os APIs cristalinos e é substancialmente livre de emtricitabina/tenofovir DF secos eutéticos. Ela conterá tipicamente menos de cerca de 15% em peso da mistura eutética seca, normalmente
10 menos de cerca de 10% e geralmente menos de cerca de 5%.

 O processo de granulação seca é efetuado na ausência de uma quantidade desestabilizadora de água, "desestabilizadora" sendo aquela quantidade de água líquida que seja capaz de causar a degradação farmacologicamente inaceitável de tenofovir DF e/ou FTC, como aqui definida. Caso a forma de dosagem desta invenção inclua um componente seco granulado de emtricitabina/tenofovir DF, a quantidade permitida de produto de degradação na forma de dosagem final ainda é igual àquela estabelecida acima, ou seja, a quantidade de exposição e contato com água, junto ou isoladamente, que não produz a faixa de produtos de degradação que não se
15 enquadra nos padrões descritos acima. É opcional, evidentemente, o teste dos granulados secos quanto ao seu nível de produto de degradação inicialmente e, caso eles passem, a seguir formulá-los na forma de dosagem desta invenção e depois determinar se o contato resulta em um aumento dos produtos de degradação que faça com que a forma de dosagem resultante
20 fique fora dos parâmetros estabelecidos.

 Água ligada, retida ou absorvida está comumente presente em excipientes. Essa água não irá prejudicar significativamente a estabilidade do tenofovir DF e, dessa forma, não é excluída dos granulados secos usados opcionalmente na forma de dosagem desta invenção. Em geral, a água
30 líquida (adicionada ou gerada *in situ*) de qualquer fonte, por exemplo, reações químicas, condensação, gelo retido, ou semelhantes, deve ser excluída da granulação. No entanto, pequenas quantidades de água líquida são op-

cionalmente adicionadas durante a granulação. Essas quantidades tipicamente seriam de menos de cerca de 5% em peso, normalmente menos de cerca de 1% em peso, no entanto a água é gerada ou fornecida. A água está presente no produto final da granulação em até cerca de 10% em peso (Karl Fischer), mas, de preferência, menos ou caindo até 0,1% em peso. No entanto, quantidades permitidas de água podem variar, dependendo de outros fatores na granulação, por exemplo, tipo de excipiente, temperatura e assim por diante. Por exemplo, caso seja incluído um excipiente higroscópico, esse irá converter a água adicionada em uma forma ligada. É necessário apenas que a água não resulte na degradação de tenofovir DF e/ou de emtricitabina no produto final. Em geral, a água é excluída tanto do estágio pré-granulação (preparação da composição a ser usada diretamente na granulação) quanto durante o próprio processo de granulação.

A ausência de água ou “seco” não significa a ausência de líquido. Granulações com solventes orgânicos também são factíveis, desde que quantidades desestabilizadoras de água sejam excluídas.

A granulação seca resulta em um produto que contém quantidades mínimas de água. A quantidade de água no produto granulado ou nas formas de dosagem feitas a partir dele são medidas por perda na secagem (LOD) ou pelo método de Karl Fischer. As LODs das composições desta invenção são de cerca de 15%, cerca de 10%, cerca de 5% ou tipicamente menos de cerca de 3% em peso. A água de Karl Fischer é de cerca de 0,1 a 10% em peso, normalmente menos de cerca de 5% em peso ou menos de cerca de 2%. A quantidade de água nas preparações finais, ao contrário dos granulados, é uma função da água do granulado, além das pequenas quantidades de água usadas durante as etapas subseqüentes do processo, por exemplo, o revestimento. Essas quantidades de água adicionadas em etapas posteriores à granulação geralmente não afetarão a estabilidade dos APIs de emtricitabina/tenofovir DF e, portanto, estão sujeitas a uma variação permitida considerável.

O processo de fabricação descrito abaixo é dirigido à preparação de um comprimido de combinação tripla contendo efavirenz, emtricitabina e

tenofovir DF. Nessa modalidade específica, os dois últimos fármacos são englobados em uma porção do comprimido que é separada da porção do comprimido que contém efavirenz, mas em contato com ela. Será observado, no entanto, que o componente de emtricitabina e tenofovir DF do comprimido, que é uma modalidade desta invenção, opcionalmente é fabricado como um produto distinto e não necessariamente associado a um componente de efavirenz. Nessa opção, o intermediário de granulação seca de emtricitabina/tenofovir DF descrito abaixo é simplesmente compactado em comprimidos ou processado convencionalmente em outras formas convencionais de dosagem unitária, por exemplo, cápsulas, drágeas, supositórios, ou semelhantes.

As formas de dosagem desta invenção são estocadas em recipientes, de preferência sob dessecantes, por exemplo, sílica-gel, em quantidades geralmente suficientes para manter a UR em relação às formas de dosagem abaixo de cerca de 10%, de preferência, abaixo de cerca de 5%.

Materiais

As composições quantitativas da mistura em pó de efavirenz, a mistura em pó de FTC/TDF e os comprimidos em bicamadas de EFV/FTC/TDF revestidos com película estão listados na Tabela 1, Tabela 2 e Tabela 3, respectivamente. As quantidades de efavirenz, emtricitabina e tenofovir DF foram ajustadas para os fatores de teor de fármaco (DCF), caso o valor estivesse abaixo de 0,99 com uma redução concomitante da quantidade de celulose microcristalina em cada granulação.

Tabela 1. Composição quantitativa de mistura em pó de efavirenz

Ingrediente	% p/p do total	Fórmula unitária (mg/comprimido)
Efavirenz	38,71	600,0
Celulose microcristalina, NF/EP	11,52	178,6
Hidroxipropil celulose, NF/EP	2,48	38,4
Lauril sulfato de sódio, USP/EP	0,77	12,0
Croscarmelose sódica, NF/EP	3,87	48,0
Estearato de magnésio, NF/EP	0,58	9,6
Total para o núcleo do comprimido	57,94	898,0

Tabela 2. Composição quantitativa de mistura em pó de FTC/TDF

Ingrediente	% p/p do total	Fórmula unitária (mg/comprimido)
Emtricitabina	12,90	200,0
Fumarato de diisoproxil tenofovir	19,35	300,0
Celulose microcristalina, NF/EP	5,77	89,5
Croscarmellose sódica, NF/EV	3,10	48,0
Estearato de magnésio, NF/EP ^a	0,94	14,5
Total para o núcleo do comprimido	42,06	652,0

^a A ser incorporado nas porções tanto intragranulares quanto extragranulares da formulação durante o processo de fabricação.

Tabela 3. Composição quantitativa de comprimidos em bicamadas de

5 EFV/FTC/TDF revestidos com película

Ingrediente	% p/p do total	Fórmula unitária (mg/comprimido)
Mistura em pó de Efavirenz	57,94	898,0
Mistura em pó de FTC/TDF	42,06	652,0
Total para o núcleo dos comprimidos	100,00	1.550,0
Opadry II Pink	3,00	46,5
Água purificada, USP/EP ^a		
Total para comprimidos revestidos com película		1.596,5

^a Água removida durante o processo de revestimento com película.

Todos os excipientes foram materiais de grau de compêndios:

Granulação Úmida de Efavirenz

10 Efavirenz foi submetido à granulação úmida usando um sistema de equipamento Niro-Fielder PMA-400. Efavirenz, celulose microcristalina e lauril sulfato de sódio (Tabela 1) foram adicionados ao PMA-400 e misturados por 3 minutos. Croscarmellose sódica e hidroxil propil celulose (Tabela 1) foram adicionados à pré-mistura e misturados por mais 2 minutos. Foi adicionada água purificada para formar uma granulação adequada, seguida por

15 concentração úmida adicional após a adição de água. A Tabela 4 lista o resumo dos parâmetros de granulação usados para os dois lotes e subpartes

representativos. Todas as subpartes usaram uma proporção de água para efavirenz de 1,30, exceto para a mistura C de AB509 Mix C que usou uma proporção de 1,25 de água para efavirenz.

Tabela 4. Resumo dos parâmetros do processo de granulação úmida de E-

5 favirenz

Processo	Parâmetro	AB507			AB509		
		Mist. A	Mist. B	Mist. C	Mist. A	Mist. B	Mist. C
Granulação	Água total adicionada (kg)	33,57	33,56	33,56	33,56	33,56	32,18
	Proporção de água:EFV	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30	1,25
	Tempo total de adição (min:seg)	9:36	9:29	9:24	9:17	9:32	9:02
	Força impulsora final (% de carga)	10,4	9,8	8,5	11,3	11,3	9,9
Concent. úmida	Tempo total (min:seg)	4:00	3:00	3:00	2:00	1:15	2:00
	Força impulsora final (% de carga)	11,6	12,0	11,7	18,0	17,7	10,5
Secagem ^a	Temperatura de entrada (°C)	70			70		
	Tempo (h:min)	1:45			1:51		
	Temperatura de saída final (°C)	50			50		
	LOD final (%)	0,3			0,8		

^a As misturas A, B e C para cada lote foram combinadas antes da secagem.

Em geral, os grânulos úmidos foram moídos e depois secos até uma LOD menor ou igual a 1,5%. Os grânulos secos foram moídos e misturados com estearato de magnésio (Tabela 1).

10

A densidade em volume, o tamanho de partícula e o teor de umidade por LOD das granulações de efavirenz estão listados nas primeiras três linhas da Tabela 5 (os números do lote B são de produtos de efavirenz, os números do lote C são de emtricitabina/tenofovir DF). O tamanho de partícula foi determinado peneirando-se amostras de 10 gramas através de telas com diâmetro de 7,62 centímetros usando uma peneira sônica (Modelo L3P, ATM Corporation, Milwaukee, WI, EUA). Foram usados os seguintes

15

tamanhos de trama de padrão US (aberturas): #20 (850 g), #30 (600 g), #40 (425 g), #60 (250 g), #80 (180 g) e #250 (63 g). A agitação e o pulso foram ajustados em 7 e o tempo de peneiramento foi de 5 minutos. A quantidade de força mantida sobre as peneiras e sobre o coletor fino foi determinada pelo cálculo da diferença em peso antes e depois do peneiramento. A média geométrica do tamanho de partícula foi calculada por ponderação logarítmica da distribuição peneirada.

A densidade em volume foi determinada preenchendo-se um cilindro graduado de 100 ml com amostra e calculando-se a diferença em peso entre o cilindro graduado vazio e o cheio por volume unitário.

As medidas do teor de umidade por perda na secagem (LOD) foram realizadas aquecendo-se uma amostra de 2,5 g a 85 graus Celsius por 15 minutos usando um sistema de aquecimento com lâmpada/equilíbrio (Modelo LP16/PM400, Mettler-Toledo, Columbus, OH, EUA).

As granulações tiveram densidades em volume similares (0,54 a 0,56 g/ml) e distribuições similares da média geométrica do tamanho de partícula (215 a 268 μm). Os valores da LOD da mistura final foram consistentes de 0,98 a 1,80%. As distribuições individuais do peneiramento para as granulações de efavirenz estão listadas na Tabela 6.

Tabela 5. Resumo das propriedades físicas da mistura em pó de efavirenz e da mistura em pó de emtricitabina/tenofovir DF

Número de lote Gilead	Média geométrica do diâmetro do tamanho de partícula (g)	Densidade em volume (g/ml)	LOD (%)
AB507	247	0,56	1,80
AB508	215	0,55	1,08
AB509	268	0,54	0,98
AC507	330	0,60	0,91
AC508	344	0,60	1,02
AC509	343	0,59	0,99

Tabela 6. Distribuição do tamanho de partícula para misturas em pó de efavirenz e FTC/TDF

Número de lote Gilead	% do peso retido na tela ^a						
	Tamanho médio da tela padrão (abertura da trama)						
	20 (>850 µm)	30 (600 µm)	40 (425 µm)	60 (250 µm)	80 (180 µm)	230 (63 µm)	pan (< 63 µm)
AB507	5,9	10,9	16,2	22,2	11,4	22,6	10,9
AB508	6,1	10,4	15,8	20,0	9,0	20,8	17,9
AB509	9,6	13,3	17,4	20,1	8,9	17,2	13,3
AC507	22,0	19,8	15,2	11,2	4,6	10,5	16,6
AC508	22,1	20,1	15,4	11,6	5,1	10,6	14,9
AC509	22,4	19,7	15,3	11,7	4,8	11,1	14,8

Granulação seca de Emtricitabina/Tenofovir DF

Emtricitabina, celulose microcristalina, tenofovir DF e croscarmellose (Tabela 2) foram misturados em uma caçamba de carga de 650 litros usando um misturador Gallay por 10 minutos. Foi adicionado estearato de magnésio (Tabela 2) e ele foi misturado por mais 5 minutos. Essa pré-mistura foi então transferida para uma caçamba Matcon de 320 litros com uma estação de descarga com válvula cônica para ajudar na transferência de material para dentro do funil compactador cilíndrico.

A pré-mistura foi compactada por cilindro usando um Gerteis Macro-Pactor modelo 250/25/3 com rolos lisos com diâmetro de 250 mm por 50 mm de largura. A espessura da lacuna do cilindro (2 mm), a velocidade do cilindro (10 rpm), a força de compactação (4 kN/cm), a velocidade do moinho oscilante (75 rpm no sentido horário e no sentido anti-horário), e a abertura da tela do moinho oscilante (1,25 mm) foram mantidos constantes para todos os lotes. O ângulo de rotação do moinho oscilante também foi o mesmo para todos os lotes, com 150° no sentido horário e 140° no sentido anti-horário.

Não houve problemas relacionados à manipulação do material em todos os três lotes durante a alimentação no compactador cilíndrico. To-

do o processo de compactação com cilindro transcorreu sem nenhum sinal aparente de acúmulo de calor no equipamento, formação de produto ou derretimento. As granulações foram então misturadas com croscarmelose sódica extragranular (34% da quantidade total) e estearato de magnésio (47% da
5 quantidade total).

O tamanho de partícula, a densidade em volume e a LOD das granulações secas de emtricitabina/tenofovir DF foram todos similares para os três lotes, e estão listados na Tabela 5 (3 compartimentos inferiores). As médias geométricas do tamanho de partícula foram muito similares, de 330 a
10 344 μm . As densidades em massa variaram de 0,59 a 0,60 g/ml. Os valores LOD da mistura final foram consistentes, de 0,91 a 1,02%. As misturas em pó finais tinham propriedades físicas acentuadamente consistentes.

Cada uma das granulações de efavirenz e tenofovir DF possui uma média geométrica do tamanho de partícula que varia opcionalmente de
15 cerca de 100 a 600 μm , densidades em massa variando opcionalmente de cerca de 0,1 a 1 g/ml e valores LOD que opcionalmente variam de cerca de 0,1 a 10% em peso.

Misturas Finais

A massa da granulação de efavirenz e o estearato de magnésio extragranular foram ajustados adequadamente com base no rendimento da
20 granulação seca de emtricitabina/tenofovir DF. A granulação de efavirenz e a granulação seca de emtricitabina/tenofovir DF foram misturadas em um misturador em "V" de 84,951 litros por 10 minutos. O estearato de magnésio foi adicionado e misturado por mais 5 minutos. Amostras da mistura em pó final
25 foram coletadas de 10 localizações diferentes após mistura, e analisadas quanto à uniformidade da mistura. As misturas em pó finais de efavirenz e emtricitabina/tenofovir DF mostraram uniformidade e homogeneidade de mistura aceitáveis para todos os três ingredientes ativos, indicando a robustez da formulação, independentemente do tamanho de partícula ou da den-
30 sidade em volume das granulações secas de emtricitabina/tenofovir DF e das granulações de efavirenz. As granulações e o procedimento de mistura seriam satisfatórios para a formulação em uma escala maior.

Compactação do Núcleo dos Comprimidos

A mistura em pó final de efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF foi compactada em núcleos de comprimidos usando uma prensa de comprimido de duas camadas de 41 estações Stokes Genesis Modelo 757, equipada com perfuradores de face superior plana /inferior gravados em relevo "123", em formato de cápsula (20,0 mm x 10,4 mm). A massa-alvo dos núcleos de comprimidos foi de 1.550 mg. Foram coletadas amostras dos núcleos de comprimidos por um mínimo de 20 localizações espaçadas igualmente durante a rodada de compressão, e foram analisadas quanto à uniformidade do teor. Em geral, todas as misturas em pó foram compactadas de forma satisfatória na prensa rotatória de comprimidos com relação à dureza do comprimido, fragilidade, espessura do comprimido, aparência do comprimido e variação de peso do comprimido. A operação de compressão foi realizada em uma taxa de aproximadamente 500 comprimidos/minuto (velocidade da prensa de 12 rpm) ou aproximadamente 0,8 kg/minuto, para liberar uma uniformidade satisfatória do peso do comprimido.

Revestimento do Comprimido com Película

Revestimentos de película adequados são selecionados por rastreamento rotineiro de preparações disponíveis comercialmente. Essa atividade faz parte dos conhecimentos daqueles versados na técnica. Cada lote de núcleos de comprimidos foi dividido em dois sublotos de revestimento que foram revestidos com película em uma caldeira de revestimento Thomas Engineering COMPU-LAB de 121,92 centímetros, usando um sistema de pulverização de bocal duplo. Todos os núcleos de comprimidos foram revestidos com película usando uma suspensão aquosa de revestimento 15% p/p Opadry II Pink, que foi usada em até 24 horas após a preparação. Todos os núcleos de comprimidos foram revestidos até um ganho de peso-alvo de 3,0% usando uma taxa de pulverização-alvo de 180 g/min, que corresponde a uma taxa de pulverização normalizada de comprimidos de 1,5 a 2,3 g/min/kg.

Ensaio HPLC para os produtos de degradação

Comprimidos de efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF (comprimi-

- dos EFV/FTC/TDF) são testados por HPLC quanto à presença de EFV, FTC e TDF usando padrões de referência externos. Os produtos de degradação EFV, FTC e TDF são determinados por normalização por área com a aplicação de fatores relativos de resposta, quando apropriado. A identidade de
- 5 EFV, FTC e TDF é confirmada por comparação de seus tempos de retenção com aqueles dos padrões de referência.

Preparação de Solução Padrão e de Amostra

Solvente Padrão e de Amostra

25 mM de tampão fosfato, pH 3

- 10 Pesar e transferir 3,4 g de fosfato de potássio monobásico, anidro, em um frasco volumétrico de 1 litro. Adicionar cerca de 800 ml de água e misturar até dissolvidos.

Ajustar o pH até $3,0 \pm 0,1$ com ácido fosfórico, e depois diluir até o volume com água.

- 15 Solvente da amostra (40:30:30 25 mM de tampão fosfato, pH 3:Acetonitrila:Metanol)

Combinar 400 ml de 25 mM de tampão fosfato, pH 3, 300 ml de acetonitrila e 300 ml de metanol e misturar. Permitir o equilíbrio até a temperatura ambiente.

- 20 50:50 Acetonitrila:Metanol

Combinar 500 ml de acetonitrila e 500 ml de metanol e misturar. Permitir o equilíbrio até a temperatura ambiente.

Solução-padrão

- 25 Pesar com precisão aproximadamente 60 mg de padrão de referência de EFV, 20 mg de padrão de referência de FTC e 30 mg de padrão de referência de TDF e transferir em um frasco volumétrico de 100 ml. Adicionar aproximadamente 80 ml de *solvente de amostra (40:30:30)* ao frasco e misturar ou sonificar até dissolvidos. Diluir até o volume com *solvente de amostra (40:30:30)* e misturar bem. A concentração final de cada componente é
- 30 de aproximadamente 0,6 mg/ml de EFV, 0,2 mg/ml de FTC e 0,3 mg/ml de TDF.

Soluções de teste da estabilidade do sistema

Padrão de verificação da sensibilidade

Preparar uma solução de estoque de 10 µg/ml de FTU pesando-se com precisão aproximadamente 10 mg da substância FTU autêntica em um frasco volumétrico de 100 ml. Adicionar *solvente de amostra (40:30:30)* até aproximadamente 80% do volume, e misturar ou sonificar até dissolvidos. Diluir até o volume com *solvente de amostra (40:30:30)* e misturar bem. Pipetar 10 ml dessa solução em um frasco volumétrico de 100 ml. Diluir até o volume com *solvente de amostra (40:30:30)* e misturar bem.

Preparar o *padrão de verificação da sensibilidade* contendo 0,2 mg/ml de FTC e 0,2 µg/ml de FTU (0,10% em relação ao FTC). Pesar com precisão 20 mg de FTC em um frasco volumétrico de 100 ml. Usar uma pipeta Classe A, transferir 2,0 ml da solução de estoque de FTU no mesmo frasco. Adicionar *solvente de amostra (40:30:30)* adicional ao frasco e misturar ou sonificar até dissolvidos. Diluir até o volume com *solvente de amostra (40:30:30)* e misturar bem. Alternativamente, 2,0 ml da solução de estoque de 10 µg/ml de FTU podem ser adicionados à *solução-padrão* antes de diluir até o volume.

Preparação de amostra para comprimidos de EFV/FTC/TDF

A potência e o teor de produto de degradação dos comprimidos EFV/FTC/TDF são determinados pela análise de uma solução composta preparada a partir de dez comprimidos.

A concentração final de cada componente na *solução de amostra* é de aproximadamente 0,6 mg/ml de EFV, 0,2 mg/ml de FTC e 0,3 mg/ml de TDF.

a) Colocar dez comprimidos em um frasco volumétrico de 1 litro e adicionar 400 ml de *25 mM de tampão fosfato, pH 3* ao frasco volumétrico.

b) Misturar por agitação vigorosa por cerca de 75 minutos.

c) Adicionar *50:50 acetonitrila:metanol* ao frasco até aproximadamente 2 cm abaixo da marca de volume.

d) Equilibrar a solução até a temperatura ambiente por mistura por uma hora. Diluir até o volume com *50:50 acetonitrila:metanol*. Misturar

bem por inversão do frasco ou agitação com uma barra de agitação magnética.

- 5 e) Usando um filtro de seringa de 0,45 μm com uma seringa, filtrar aproximadamente 10 ml da etapa (d) para a diluição seguinte. Descartar os primeiros 2 ml do filtrado.

f) Usando uma pipeta Classe A, transferir 5,0 ml do filtrado da etapa (e) em um frasco volumétrico de 50 ml, e diluir até o volume com *solvente de amostra (40:30:30)*. Misturar bem.

Cromatografia

- 10 1. São usados uma HPLC equipada com um detector UV e um sistema de aquisição de dados eletrônicos.

2. É usada uma coluna de HPLC de 4,6 mm i.d. com comprimento de 250 mm, embalada com fase reversa de C12, tamanho de partícula de 4 μm , material de tamanho de poro de 80 Å.

- 15 3. Tampão de fase móvel: Preparar 20 mM de um tampão de acetato de amônio, pH 4,6; ajustar o pH com ácido acético, como necessário.

4. Gradiente de fase móvel: Eluir com tampão de fase móvel: acetonitrila a partir de 99:1 a 1:99 ao longo de 67 minutos.

- 20 5. Detecção de pico: UV a 262 nm

6. Volume de injeção: 10 μl .

Sob as condições cromatográficas estabelecidas, os tempos de retenção dos picos de FTC, TDF e EFV são tipicamente 11, 33 e 50 minutos, respectivamente.

25 Seqüência de Injeção

Injetar o solvente de amostra pelo menos duas vezes como um controle vazio para assegurar que a coluna está equilibrada para identificar quaisquer artefatos de picos potenciais.

- 30 Injetar o *padrão de verificação da sensibilidade* ou a *solução-padrão* contendo aproximadamente 0,10% de FTU para mediar a sensibilidade de detecção.

Injetar cinco réplicas da *solução-padrão* 1 (R1), seguidas por

uma injeção única de *solução-padrão 2* (R2). Calcular as placas teóricas e os fatores de ajuste das injeções da *solução-padrão*.

Para determinação da identidade, potência e de produto de degradação, realizar injeções em duplicata da *solução de amostra*.

- 5 Todas as *soluções de amostra* devem ser agrupadas por injeções de *solução-padrão*. Geralmente, são recomendadas no máximo dez injeções de *solução de amostra* entre injeções-padrão agrupadas.

Adequabilidade do Sistema

Placas Teóricas de Fator de Ajuste

- 10 Calcular o número de placas teóricas (N) e dos fatores de ajuste (T) para os picos de EFV, FTC, e TDF a partir do cromatograma da Solução-Padrão. As fórmulas para a determinação de N e T são definidas na "United States Pharmacopeia" atual. Os valores desses parâmetros devem estar de acordo com os critérios: $N \leq 40.000$ e $0,8 \leq T \leq 2,0$.

15 Verificação da Sensibilidade

- A verificação da sensibilidade utilizará o pico de FTU no *padrão de verificação da sensibilidade* presente em aproximadamente 0,10%. Calcular o percentual da área do pico de FTU com o RRF apropriado (listado na Tabela 2) aplicado para o *padrão de verificação da sensibilidade* usando o
- 20 cálculo para o produto de degradação individual percentual. Comparar esse resultado com o percentual teórico de FTU para o *padrão de verificação da sensibilidade* da seguinte forma:

$$\text{Sensibilidade} = \frac{\text{FTU}_{\text{determinada}}}{\text{FTU}_{\text{teórica}}}$$

- 25 Em que: $\text{FTU}_{\text{determinada}}$ = percentual da área de FTU determinado para o *padrão de verificação da sensibilidade standard* ou para a *solução-padrão*
- $\text{FTU}_{\text{teórica}}$ = percentual teórico da área de FTU para o *padrão de verificação da sensibilidade* ou para a *solução-padrão*
- 30

A sensibilidade deve estar entre 0,70-1,30.

Avaliação e Cálculos

Identificação de Produtos de degradação

Empregar os parâmetros de detecção apropriados (tais como limiar de pico, área de pico mínima etc.) para permitir a detecção de picos presentes em 0,05% ou menos.

- Identificar as impurezas e os produtos de degradação EFV, FTC e TDF presentes nos cromatogramas das injeções de *solução de amostra* por observação dos tempos de retenção relativos (RRT) dos picos secundários observados, descontando quaisquer picos não-relacionados à amostra. Só são quantificados os produtos de degradação. Calcular a média dos resultados de todas as injeções de *solução de amostra* ao 0,01% mais próximo. Nos casos em que o produto de degradação não foi detectado ou estava abaixo do limiar de integração em uma injeção e/ou amostra, usar apenas os resultados quantificados no cálculo (ou seja, não tratar como um valor zero).

$$\text{RRT} = \frac{\text{tempo de retenção do pico secundário}}{\text{tempo de retenção do pico de tenofovir disoproxil}}$$

- Os RRTs e os valores do fator de resposta relativa (RRF) das potenciais impurezas e produtos de degradação para EFV são mostrados na Tabela 1, e os produtos de degradação são mostrados em negrito. As impurezas e os produtos de degradação para FTC são mostrados na Tabela 2, e os produtos de degradação estão em negrito. As impurezas e os produtos de degradação para TDF são mostrados na Tabela 3, e os produtos de degradação estão em negrito.

- Como o RRT pode variar, a identidade de impurezas e de produtos de degradação pode ser confirmada por comparação com substâncias autênticas (ou com picos de impurezas e produtos de degradação no padrão de referência), se necessário.

Determinação do teor de produto de degradação

Quantificação de Produtos de degradação FTC

- Determinar o nível de cada produto de degradação FTC observado nos cromatogramas das injeções de *solução de amostra* usando a seguinte fórmula:

$$\text{Produto de Degradação (\%)} = \frac{I}{\text{TPA}} \times \text{RRF} \times 100$$

Em que:

I = Área do pico de produto de degradação

TPA = área de pico total (área de FTC e todos os produtos de degradação relacionados, excluindo impurezas e artefatos), corrigida por RRF

RRF = fator de resposta relativa com relação a FTC

8.4.3 Quantificação de produtos de degradação TDF

Determinar o nível de cada produto de degradação TDF observado nos cromatogramas das injeções de *solução de amostra* usando a seguinte fórmula:

$$\text{Produto de Degradação (\%)} = \frac{I}{TPA} \times RRF \times 100$$

Em que:

I = Área do pico de produto de degradação ou pico não designado

TPA = área de pico total (área do pico principal de TDF, de todos os produtos de degradação relacionados e de todos os picos não designados, excluindo impurezas e artefatos), corrigida por RRF

RRF = fator de resposta relativa com relação a TDF

Resultados e relatório

Teor de produto de degradação

Relatar individualmente a média dos resultados para cada produto de degradação observada até o 0,01% mais próximo. Relatar o teor total de produto de degradação EFV, FTC e TDF, respectivamente, até o 0,01% mais próximo, como a soma dos níveis médios de todos os picos de produto de degradação observados. Para os produtos de degradação encontrados em níveis abaixo de 0,05%, relatar seus níveis como *traço* e não incluir seus níveis no cálculo do teor total de produto de degradação.

Referência

"United States Pharmacopeia" <621>

Pharmacopeial Forum 26(4) 2000

Tabela 1. Impurezas e produtos de degradação relacionados ao EFV

Composto relacionado ao EFV	RRT ^a aproximado	RRF ^b
SD-573^c	1,46	0,5
SR-695 ^d	1,50	
EFV	1,50	
SP-234	1,57	
SW-965	1,60	
SE-563	1,73	
SM-097^c	1,83	0,5

^a RRTs aproximados, e os valores são em relação ao pico de TDF

^b RRFs para produtos de degradação relacionados ao EFV são em relação ao EFV

5 ^c Produtos de degradação relacionados ao EFV

^d SR-695 elui antes de EFV (separação de aproximadamente 0,1 minuto)

Os produtos de degradação estão marcados em negrito.

Tabela 2. Produto de degradação relacionado ao FTC

Composto relacionado ao FTC	RRT ^a aproximado	RRF ^b
FTC	0,33	
FTU^c	0,38	0,7

^a RRTs aproximados, e os valores são em relação ao pico de TDF

10 ^b RRFs para produtos de degradação relacionados ao FTC são em relação ao FTC

^c Produtos de degradação relacionados ao FTC

Tabela 3. Produtos de degradação relacionados ao Tenofovir DF

Composto relacionado ao TDF	RRT ^a aproximado	RRF ^b
mono-POC PMPA^c	0,47	0,6
Dímero Misto^c	0,98	1,0
TDF	1,00	
Dímero^c	1,34	0,9

^a RRTs aproximados, e os valores são em relação ao pico de TDF

15 ^b RRFs para produtos de degradação relacionados ao TDF são em relação ao TDF

^c Produtos de degradação relacionados ao TDF

REIVINDICAÇÕES

1. Composição que compreende tenofovir DF e um tensoativo em que o tensoativo está em uma configuração estabilizante com o tenofovir DF.

5 2. Composição de acordo com a reivindicação 1, incluindo adicionalmente efavirenz e emtricitabina.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que o tenofovir DF e a emtricitabina estão em um primeiro componente e o efavirenz e o tensoativo estão em um segundo componente.

10 4. Composição de acordo com a reivindicação 3, em que o primeiro componente e o segundo componente são fisicamente distintos, mas estão em contato entre si.

5. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que os componentes são camadas.

15 6. Composição de acordo com a reivindicação 5, a qual é adequada para administração oral.

7. Composição de acordo com a reivindicação 5, a qual é um comprimido de duas camadas que pesa menos de cerca de 2,5 gramas.

8. Composição de acordo com a reivindicação 3, em que o componente 2 é produzido por granulação úmida de alto cisalhamento.

20 9. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o detergente é lauril sulfato de sódio.

10. Composição de acordo com a reivindicação 3, em que o componente 1 é produzido por granulação seca.

25 11. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que a quantidade total de efavirenz, emtricitabina e tenofovir DF é maior do que cerca de 60% em peso da composição.

12. Composição de acordo com a reivindicação 2, que ainda compreende estearato de magnésio, croscarmelose sódica, celulose microcristalina e hidroxipropil celulose.

30 13. Composição de acordo com a reivindicação 12, em que as percentagens aproximadas em peso de efavirenz, tenofovir DF, emtricitabina, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, celulose microcristalina,

lauril sulfato de sódio e hidroxipropil celulose são, respectivamente, cerca de 39, cerca de 19, cerca de 13, cerca de 2, cerca de 7, cerca de 17, cerca de 1 e cerca de 2.

14. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que efavirenz, emtricitabina e tenofovir DF são fornecidos a um paciente mediante administração oral substancialmente nas mesmas AUC e C_{max} que os produtos aprovados pelo FDA ("Food and Drug Administration" - agência governamental americana que regula e fiscaliza a fabricação de comestíveis drogas e cosméticos) Truvada e Sustiva.

15. Composição de acordo com a reivindicação 7 que pesa cerca de 1.200 mg a 2.300 mg (incluindo qualquer revestimento de película que esteja opcionalmente presente).

16. Composição de acordo com a reivindicação 7, em que as camadas estão orientadas horizontalmente ao longo de um eixo do comprimido.

17. Recipiente que compreende a composição de acordo com a reivindicação 1 e um dessecante.

18. Método que compreende a preparação do componente 1 compreendendo por tenofovir DF, a preparação do componente 2 compreendendo por efavirenz e um tensoativo, e a colocação de ambos os componentes em configuração estabilizante entre si.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, em que o componente 1 também compreende emtricitabina.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o componente 1 é feito por granulação seca e o componente 2 é feito por granulação úmida.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, em que o tenofovir DF seco granulado e a emtricitabina são combinados com estearato de magnésio, o efavirenz úmido granulado é combinado com estearato de magnésio e as duas composições de estearato de magnésio comprimidas em um comprimido de duas camadas.

22. Método que compreende a administração por via oral da

forma de dosagem como definida na reivindicação 1 a um paciente que necessite de terapia antiviral.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, em que a forma de dosagem é administrada somente uma vez ao dia.

5 24. Método de acordo com a reivindicação 23, em que a terapia antiviral é terapia anti-HIV.

25. Produto que compreende emtricitabina, tenofovir DF e efavirenz, um tensoativo, e um meio para evitar o contato desestabilizante entre o tensoativo e o tenofovir DF.

10 26. Composição que compreende emtricitabina, tenofovir DF e efavirenz, a qual é livre de concentrações farmacologicamente inaceitáveis de FTU, mono-POC PMPA, dímero e dímero misto.

15 27. Composição de acordo com a reivindicação 26, em que as concentrações de FTU, mono-POC PMPA, dímero e dímero misto são, respectivamente, por % em peso, 3,9, 9, 1,6 e 1,8.

28. Composição de acordo com a reivindicação 27, em que as concentrações são determinadas após estocagem da composição a 25°C/umidade ambiente de 60% por 24 meses.

20 29. Forma de dosagem unitária que compreende o componente 1 formado por tenofovir DF e emtricitabina e o componente 2 formado por efavirenz e um tensoativo, o componente 1 sendo disposto espacialmente em configuração estabilizante com o componente 2.

30. Forma de dosagem como definida na reivindicação 29, a qual é adequada para administração oral.

P10611634-5

RESUMO

Patente de Invenção: "**FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA UNITÁRIA**".

De acordo com essa invenção, é fornecido um produto farmacêutico inédito que contém efavirenz, emtricitabina e tenofovir DF como uma
5 forma de dosagem oral unitária multicomponentes, o componente 1 compreendendo tenofovir DF (e, opcionalmente, emtricitabina) e o componente 2 compreendendo efavirenz, em que os componentes 1 e 2 estão em uma configuração estabilizante. Em modalidades preferidas, o componente 1 é feito por granulação seca.

Nova(s) páginas 1 a 6 do relatório descritivo, incorporando as alterações correspondentes às das páginas 2 e 7 do pedido PCT, conforme relatório de exame preliminar.

Relatório descritivo da Patente de Invenção para "**FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA UNITÁRIA**".

Antecedentes da Invenção

5 Este pedido está relacionado aos produtos para o tratamento de infecções virais, especialmente infecções por HIV, com o uso dos compostos antivirais conhecidos efavirenz (nome comercial Sustiva, também conhecido como EFV), emtricitabina (nome comercial Emtriva, também conhecido como FTC) e tenofovir DF (fumarato de disoproxil, também conhecido como TDF) (nome comercial Viread, vendido em combinação com emtricitabina
10 sob o nome comercial Truvada).

O produto Truvada é produzido por granulação úmida de emtricitabina e tenofovir DF (WO 04/64845), que nessas circunstâncias produz uma forma de dosagem quimicamente estável. Esse produto não contém efavirenz.

15 A terapia do HIV com o uso de efavirenz, bem como de emtricitabina e tenofovir DF, tem sido considerada desejável (daqui por diante "combinação tripla"; veja WO 04/64845). A fabricação de um produto comercialmente viável de combinação tripla, no entanto, necessitaria que o produto final cumprisse as exigências rigorosas do FDA (*Food and Drug Administration* - agência governamental americana que regula e fiscaliza a fabricação
20 de comestíveis, drogas e cosméticos) quanto à bioequivalência em relação aos produtos comerciais, Viread (fumarato de disoproxil tenofovir), Emtriva (emtricitabina) e Sustiva (efavirenz), e de que o comprimido tenha um tamanho adequado para que os pacientes possam engoli-lo facilmente.

25 Os esforços iniciais para simplesmente combinar os três fármacos (intermediários farmacêuticos ativos, ou APIs) em uma composição unitária, essencialmente homogênea, fabricada por granulação úmida, foram incapazes de produzir um comprimido quimicamente estável. O tenofovir DF nesse comprimido de combinação era altamente instável e degradado rapidamente em estudos de estabilidade. A formulação de efavirenz era inesperadamente incompatível com tenofovir DF, um resultado agora atribuído ao
30 tensoativo (lauril sulfato de sódio) encontrado na porção de efavirenz da

formulação.

Foi feita outra tentativa para produzir a combinação tripla, dessa vez usando uma granulação seca da combinação de três partes e omitindo o tensoativo. Isso resultou em um comprimido que não obteve bioequivalência com relação ao efavirenz em testes clínicos humanos. Tanto a concentração de pico de efavirenz na corrente sangüínea quanto a exposição total ao fármaco (Cmax e AUC) estavam abaixo dos parâmetros determinados para o comparador comercial, comprimidos de Sustiva (efavirenz). Os inventores concluíram que pelo menos o tensoativo nos comprimidos de combinação tripla (efavirenz/emtricitabina/fumarato de disoproxil tenofovir) era necessário para se obter bioequivalência ao Sustiva.

A seguir, foram fabricados comprimidos de combinação por granulação úmida do componente de efavirenz com o tensoativo e outros excipientes, fabricando-se separadamente o componente de Truvada usando granulação seca, misturando-se os granulados em conjunto, compactando-se a mistura em comprimidos, e depois revestindo os comprimidos com película. Inesperadamente, essa abordagem também não produziu a bioequivalência desejada entre o produto comercial Sustiva (efavirenz) e o material do teste clínico (ou seja, o produto comercial proposto de combinação tripla). Foi necessária uma etapa inédita e inventiva para superar as desvantagens de abordagens mais diretas para uma forma de dosagem de combinação tripla.

O Pedido pendente U.S.S.N. 60/771.353 (depositado na mesma data e expressamente aqui incorporado por referência) é dirigido à solução de outro obstáculo encontrado na preparação da forma de dosagem de combinação tripla, que consiste na redução do tamanho do produto combinado. Embora a técnica estabelecida relate a fabricação bem-sucedida de preparações quimicamente estáveis de Truvada (WO04/64845), essas preparações contêm proporções relativamente baixas de excipiente em relação ao API. O aumento da proporção de excipientes e a granulação úmida da combinação de três APIs resultou inesperadamente em uma preparação na qual o tenofovir DF era altamente instável. Como relatado no U.S.S.N.

60/771.353, acredita-se que o uso de água suficiente para se obter a granulação úmida de efavirenz (que tem solubilidade relativamente baixa em comparação com emtricitabina e tenofovir DF) fez com que os últimos dois APIs se dissolvessem em uma mistura eutética.

5 A mistura eutética secou durante a granulação para formar um produto vítreo ou amorfo em que o tenofovir DF é quimicamente instável em comparação com o API cristalino. O fornecimento de excipiente suficiente para atenuar o efeito da água em excesso não foi consistente com o objetivo de se obter uma forma de dosagem oral da combinação tripla de proporções
10 manuseáveis.

 Como descrito ainda no U.S.S.N. 60/771.353, esse obstáculo foi superado granulando-se a composição de emtricitabina e tenofovir DF, ou seja, granulando-se a composição sem o contato da mesma com uma quantidade desestabilizadora de água líquida. A redução de água (particularmente, água líquida) ou redução da presença de água em uma quantidade não
15 substancial elimina a formação desvantajosa de uma mistura eutética e aumenta a estabilidade do produto farmacêutico resultante.

 Apesar das vantagens conferidas pela granulação seca do componente de emtricitabina/tenofovir DF, ainda era necessário superar a incompatibilidade inesperada de tenofovir DF e do tensoativo usado na formulação de Sustiva.
20

Sumário da Invenção

 De acordo com esta invenção, os objetivos de estabilidade e bioequivalência para o produto de combinação tripla foram obtidos fornecendo-se uma forma de dosagem de multicomponentes, um componente compreendendo tenofovir DF e, opcionalmente, emtricitabina, e o outro compreendendo pelo menos efavirenz. Outra modalidade da invenção é uma forma de dosagem que compreende um componente de tenofovir DF e um componente tensoativo que não faz contato desestabilizador com o componente de
25
30 tenofovir DF.

Descrição Detalhada da Invenção

 A forma de dosagem desta invenção compreende efavirenz, em-

tricitabina e tenofovir DF. Como observado, tenofovir DF e efavirenz estão em componentes separados. Emtricitabina geralmente está incluída no componente de tenofovir DF, mas em outras modalidades a emtricitabina está presente em seu próprio componente, ou está misturada com o componente de efavirenz. Sua disposição não é crítica para a prática desta invenção. É necessário apenas que a emtricitabina esteja presente na forma de dosagem, e que o componente de tenofovir DF seja substancialmente separado do tensoativo no componente de efavirenz. Qualquer método, aditivo, característica do processo ou configuração que minimize adequadamente o contato de tensoativo com tenofovir DF é adequado na prática desta invenção.

O termo "componente" significa uma unidade ou um compartimento fisicamente distinto que está associado fisicamente e em contato com outros componentes. Isso não significa que as unidades ou os compartimentos não estejam fisicamente em contato. Na verdade, prefere-se geralmente que estejam em contato físico e formem um dispositivo, artigo ou composição unitária. O grau de associação é somente aquele necessário para facilitar o consumo oral da composição como uma forma de dosagem única. Esta invenção não inclui, por exemplo, embalagens para o paciente com os produtos Sustiva e Truvada em locais ou recipientes separados, ou outras associações que sejam essencialmente soluções embaladas isoladas (embora, evidentemente, as composições desta invenção opcionalmente sejam embaladas em qualquer forma convencional adequada nessas circunstâncias).

Tipicamente, os componentes da forma de dosagem desta invenção são organizados convenientemente em camadas múltiplas, normalmente uma bicamada, como mostrado na modalidade exemplificada. No entanto, caso esteja presente emtricitabina em seu próprio componente, a forma de dosagem constituirá pelo menos uma estrutura de três camadas. Não há necessidade de ter um componente único para cada fármaco (por exemplo, as formas de dosagem incluem opcionalmente 2 camadas para cada um dos componentes, para um total de 6). Dessa forma, a unidade de dosagem inclui laminados de muitos componentes. Não é necessário que haja números iguais de cada componente, por exemplo, camadas, para cada fármaco

ou combinação de fármacos, desde que a dosagem total de todos os componentes no somatório seja a quantidade desejada.

Outros meios para organizar espacialmente os componentes são adequados, desde que seja obtido o grau desejado de separação de tenofovir DF e tensoativo. Por exemplo, em vez de formar camadas planas ao longo do eixo de um comprimido, os componentes opcionalmente são organizados de forma anular, com cada anel ou cilindro contendo um componente separado. Outra alternativa é o emprego de um processo de revestimento por compressão para associar os componentes.

Os componentes geralmente estão em contato direto entre eles, ou seja, não há barreira ou camada protetora entre eles. Em outras modalidades, é introduzida uma barreira entre os componentes incompatíveis. Um exemplo adequado dessa modalidade da invenção seria uma cápsula multi-compartimentos, em que os componentes incompatíveis são distribuídos em compartimentos separados. Alternativamente, é fornecido opcionalmente um comprimido que contém um componente encapsulado liberado ou distribuído dentro do componente incompatível. Em geral, a mistura íntima e direta dos componentes incompatíveis é indesejável, a menos que sejam fornecidos meios para proteger o componente de tenofovir DF do tensoativo.

Em modalidades típicas, os componentes da forma de dosagem desta invenção são organizados espacialmente de modo a não colocar o componente de tenofovir DF em contato desestabilizador com o tensoativo no componente de efavirenz. "Desestabilizador" significa qualquer contato entre tenofovir DF e tensoativo que seja capaz de causar a degradação farmacologicamente inaceitável do tenofovir DF. Uma configuração estabilizante é qualquer organização espacial dos componentes de tenofovir DF e de efavirenz que não causa a geração de uma "quantidade farmacologicamente inaceitável" de qualquer um dos produtos de degradação seguintes. Um contato desestabilizador é uma organização espacial que resulta na geração de qualquer um dos produtos de degradação seguintes em uma "quantidade farmacologicamente inaceitável".

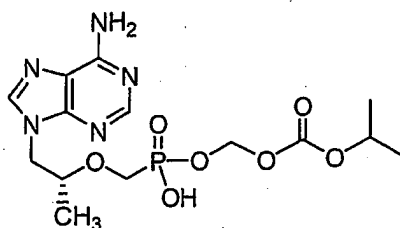
A geometria espacial e as condições do contato permitido entre

tenofovir DF e o componente que contém tensoativo são essencialmente ilimitadas. Essa geometria espacial é denominada uma “configuração estabilizante” ou, em outras palavras, é uma configuração que não contém um “contato desestabilizador” como definido abaixo. Há muitas formas nas quais a observação central desta invenção (ou seja, de que lauril sulfato de sódio desestabiliza tenofovir DF) pode ser projetada para evitar a geração de níveis farmacologicamente inaceitáveis de degradação de tenofovir DF.

Além disso, quando a emtricitabina está presente no componente de tenofovir DF, o contato permitido também é aquele que não produz quantidades farmacologicamente inaceitáveis de produtos de degradação de emtricitabina.

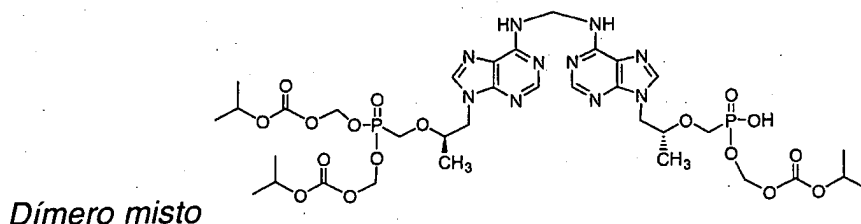
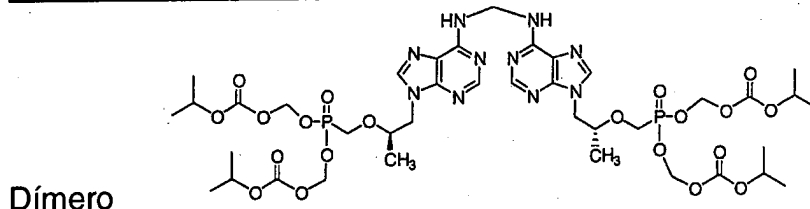
“Degradação” de tenofovir DF é a geração - em quantidades farmacologicamente inaceitáveis - de pelo menos um dos produtos de degradação mono-POC PMPA, dímero ou dímero misto. “Degradação” de FTC é definida como a geração — em quantidades farmacologicamente inaceitáveis, de FTU. Esses produtos de degradação são mostrados abaixo.

Mono- POC-PMPA



mono-POC PMPA

Produtos de degradação dimérica



Novo quadro reivindicatório (total de 30 reivindicações), incorporando as emendas às reivindicações, conforme relatório de exame preliminar.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição que compreende efavirenz, tenofovir DF e um tensoativo em que o tensoativo está em uma configuração estabilizante com o tenofovir DF.

5 2. Composição de acordo com a reivindicação 1, incluindo adicionalmente emtricitabina.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que o tenofovir DF e a emtricitabina estão em um primeiro componente e o efavirenz e o tensoativo estão em um segundo componente.

10 4. Composição de acordo com a reivindicação 3, em que o primeiro componente e o segundo componente são fisicamente distintos, mas estão em contato entre si.

5. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que os componentes são camadas.

15 6. Composição de acordo com a reivindicação 5, a qual é adequada para administração oral.

7. Composição de acordo com a reivindicação 5, a qual é um comprimido de duas camadas que pesa menos de cerca de 2,5 gramas.

20 8. Composição de acordo com a reivindicação 3, em que o componente 2 é produzido por granulação úmida de alto cisalhamento.

9. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o detergente é lauril sulfato de sódio.

10. Composição de acordo com a reivindicação 3, em que o componente 1 é produzido por granulação seca.

25 11. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que a quantidade total de efavirenz, emtricitabina e tenofovir DF é maior do que cerca de 60% em peso da composição.

30 12. Composição de acordo com a reivindicação 2, que ainda compreende estearato de magnésio, croscarmelose sódica, celulose microcristalina e hidroxipropil celulose.

13. Composição de acordo com a reivindicação 12, em que as percentagens aproximadas em peso de efavirenz, tenofovir DF, emtricitabina,

estearato de magnésio, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, lauril sulfato de sódio e hidroxipropil celulose são, respectivamente, cerca de 39, cerca de 19, cerca de 13, cerca de 2, cerca de 7, cerca de 17, cerca de 1 e cerca de 2.

5 14. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que efavirenz, emtricitabina e tenofovir DF são fornecidos a um paciente mediante administração oral substancialmente nas mesmas AUC e C_{max} que os produtos aprovados pelo FDA ("Food and Drug Administration" - agência governamental americana que regula e fiscaliza a fabricação de comestíveis drogas e cosméticos) Truvada e Sustiva.

10 15. Composição de acordo com a reivindicação 7 que pesa cerca de 1.200 mg a 2.300 mg (incluindo qualquer revestimento de película que esteja opcionalmente presente).

15 16. Composição de acordo com a reivindicação 7, em que as camadas estão orientadas horizontalmente ao longo de um eixo do comprimido.

 17. Recipiente que compreende a composição como definida na reivindicação 1 e um dessecante.

20 18. Método que compreende a preparação do componente 1 compreendendo por tenofovir DF, a preparação do componente 2 compreendendo por efavirenz e um tensoativo, e a colocação de ambos os componentes em configuração estabilizante entre si.

 19. Método de acordo com a reivindicação 18, em que o componente 1 também compreende emtricitabina.

25 20. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o componente 1 é feito por granulação seca e o componente 2 é feito por granulação úmida.

30 21. Método de acordo com a reivindicação 20, em que o tenofovir DF seco granulado e a emtricitabina são combinados com estearato de magnésio, o efavirenz úmido granulado é combinado com estearato de magnésio e as duas composições de estearato de magnésio compactadas em um comprimido de duas camadas.

22. Método que compreende a administração por via oral da forma de dosagem como definida na reivindicação 1 a um paciente que necessite de terapia antiviral.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, em que a forma de dosagem é administrada somente uma vez ao dia.

24. Método de acordo com a reivindicação 23, em que a terapia antiviral é terapia anti-HIV.

25. Produto que compreende emtricitabina, tenofovir DF e efavirenz, um tensoativo, e um meio para evitar o contato desestabilizante entre o tensoativo e o tenofovir DF.

26. Composição que compreende emtricitabina, tenofovir DF e efavirenz, a qual é livre de concentrações farmacêuticamente inaceitáveis de FTU, mono-POC PMPA, dímero e dímero misto.

27. Composição de acordo com a reivindicação 26, em que as concentrações de FTU, mono-POC PMPA, dímero e dímero misto são, respectivamente, por % em peso, 3,9, 9, 1,6 e 1,8.

28. Composição de acordo com a reivindicação 27, em que as concentrações são determinadas após estocagem da composição a 25°C/umidade ambiente de 60% por 24 meses.

29. Composição de acordo com a reivindicação 1 que compreende o componente 1 formado por tenofovir DF e emtricitabina e o componente 2 formado por efavirenz e um tensoativo, o componente 1 sendo disposto espacialmente em configuração estabilizante com o componente 2.

30. Forma de dosagem como definida na reivindicação 29, a qual é adequada para administração oral.

Epivir
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Comprimidos Revestidos
150mg



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Epivir®
lamivudina

APRESENTAÇÃO

Epivir® comprimidos revestidos, que contém 150 mg de lamivudina, é apresentado em frascos com 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (crianças acima de 14 kg) .

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **Epivir®** contém:

lamivudina 150 mg

excipientes*q.s.p. 1 comprimido

* celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio, polietilenoglicol e polissorbato 80.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Epivir®, em associação com outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em adultos e crianças.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Epivir® pertence a um grupo de medicamentos antivirais, também conhecidos como antirretrovirais, chamado de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs). Eles são usados para tratar a infecção pelo HIV.

Epivir® reduz a quantidade do vírus HIV no seu corpo, mantendo-o em níveis baixos. **Epivir®** também aumenta a contagem de células CD4. Essas células são um dos tipos de glóbulos brancos do sangue e desempenham importante papel na defesa e na manutenção do sistema imune (de defesa), bem como no combate às infecções. **Epivir®** demonstrou reduzir bastante o risco de progressão da doença provocada pelo HIV. A resposta ao tratamento, porém, varia de acordo com o paciente. Seu médico irá monitorar a eficiência do seu tratamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use este medicamento caso você seja alérgico à lamivudina ou a qualquer um dos componentes de **Epivir®** (ver Composição). **Epivir®** comprimidos é contraindicado para crianças que pesam menos de 14 kg. Para esse grupo de pacientes é recomendado o uso da solução oral.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças com menos de 14 kg.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Epivir® não é recomendado para ser usado como único medicamento no tratamento contra o HIV.

O tratamento com **Epivir®** não demonstrou reduzir o risco de transmissão do HIV por contato sexual ou transfusão de sangue. Você deve continuar a tomar as devidas precauções para prevenir a transmissão do vírus.

Você precisa tomar **Epivir®** todos os dias. Este medicamento ajuda a controlar sua condição e retarda o avanço da doença, mas não cura a infecção por HIV. Você pode continuar a desenvolver infecções e outros males associados à doença pelo HIV. Não deixe de visitar seu médico regularmente.

Discuta o uso de **Epivir®** com seu médico, caso você tenha problemas nos rins. A dose-padrão de **Epivir®** poderá ser reduzida.

Inflamação do pâncreas (pancreatite) tem sido observada em alguns pacientes que tomam **Epivir®**. Entretanto, ainda não está claro se isso se deve ao tratamento com o medicamento ou à doença provocada pelo HIV. Os sintomas são dores abdominais, náuseas e vômitos. Se você desenvolver esses sintomas, avise seu médico.

A classe de medicamentos à qual pertence **Epivir®**, os ITRNs, pode causar uma condição chamada acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue), junto com o aumento do fígado. Esse efeito colateral raro, porém sério, ocasionalmente tem provocado morte. A acidose láctica ocorre com mais frequência em mulheres. Seu médico irá monitorar regularmente esse efeito enquanto você estiver usando **Epivir®**.

Redistribuição, ganho ou perda de gordura do corpo podem ocorrer em pacientes recebendo combinação de medicamentos antirretrovirais. Consulte seu médico caso perceba mudanças na sua gordura corporal.

Dentro das primeiras semanas de tratamento com medicamentos antirretrovirais, alguns portadores de HIV desenvolvem reações inflamatórias que podem assemelhar-se a infecções e causar problemas graves. Acredita-se que essas reações sejam causadas pela recuperação parcial da capacidade de o organismo combater infecções, anteriormente reprimida pelo HIV. Essa condição é conhecida como Síndrome de Reconstituição Imune. Se você ficar preocupado com qualquer novo sintoma ou alteração na sua saúde após o início do tratamento contra o HIV, por favor, converse com seu médico.

Se você tem hepatite B crônica, não interrompa o tratamento sem orientação do seu médico, pois poderá haver recorrência (retorno) de sua hepatite. Essa recorrência poderá ser mais grave se você tiver uma doença séria no fígado.

Crianças com menos de 3 meses de idade

Não há doses específicas recomendadas.

Idosos

É aconselhável que se tenha cuidado especial devido a várias alterações associadas a essa faixa etária, como diminuição da função dos rins e alteração dos parâmetros do sangue.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foi realizado nenhum estudo para investigar o efeito da lamivudina sobre essas atividades. Devem ser levados em conta as condições clínicas do paciente e o perfil de efeitos adversos deste medicamento, quando se pretende estabelecer a capacidade de o paciente tratado com **Epivir®** dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

Dados de estudos em humanos não mostraram um aumento do risco das principais deficiências congênitas para o feto durante o uso de lamivudina, substância ativa de **Epivir®**. No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e a segurança do uso do **Epivir®** durante a gravidez não foi estabelecida.

Se você está grávida, planejando ficar grávida logo ou está amamentando, por favor, informe seu médico antes de usar este medicamento.

De forma geral, em crianças cujas mães usaram ITRNs durante a gravidez, é provável que o benefício da redução das chances de transmitir o HIV seja maior do que o risco de o feto sofrer efeitos colaterais.

É importante pesar cuidadosamente o benefício de se usar **Epivir®** durante a gravidez, contra a possibilidade de efeitos adversos na criança antes ou depois do nascimento. Seu médico irá discutir esses riscos com você.

É recomendado que, quando possível, mulheres infectadas com HIV não amamentem seus filhos, para evitar a transmissão do HIV. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, seu médico deverá seguir os guias locais para amamentação e tratamento.

As substâncias ativas de **Epivir®** são encontradas no leite materno. Portanto, mulheres que estejam usando **Epivir®** não devem amamentar.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações medicamentosas

É importante avisar seu médico sobre qualquer outro medicamento que você usa. Por isso, se você toma ou tomou recentemente algum outro medicamento, informe isso a seu médico. Fale inclusive sobre os que você usa sem prescrição médica. Outros medicamentos podem afetar a ação de **Epivir®**, assim como **Epivir®** pode afetar a ação de outros medicamentos. **Epivir®** não deve ser administrado junto com zalcitabina e entricitabina.

Alguns medicamentos podem afetar a ação de **Epivir®** ou tornar mais provável a ocorrência de efeitos secundários, como sulfametoxazol-trimetoprima (também conhecido como cotrimoxazol, um antibiótico utilizado no tratamento de alguns tipos de pneumonia ou toxoplasmose).

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Os comprimidos de **Epivir®** devem ser armazenados em sua embalagem original e em temperatura entre 15°C e 30°C.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o na embalagem original.

Aspectos físicos

Comprimido branco, em forma de losango, gravado em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso

Uso oral.

Use sempre **Epivir®** exatamente como seu médico lhe receitou. Engula o comprimido com água ou outro líquido. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem comida.

Se você é incapaz de engolir comprimidos, pode amassar e misturar o comprimido de **Epivir®** a uma pequena quantidade de bebida ou comida semissólida (pastosa), ingerindo a mistura imediatamente.

Posologia

Adultos e adolescentes com peso de pelo menos 30 kg

A dose recomendada de **Epivir®** é de 300 mg ao dia, administrando-se 150 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia, a cada 12 horas, ou dois comprimidos uma vez ao dia.

Crianças com mais de 3 meses e peso inferior a 30 kg

Crianças com peso entre 21 e 30 kg:

A dose recomendada de **Epivir®** é metade de um comprimido ranhurado (com uma marca no meio do comprimido) pela manhã e um comprimido inteiro à noite.

Crianças com peso entre 14 e 21 kg:

A dose oral recomendada de **Epivir®** é metade de um comprimido ranhurado duas vezes ao dia.

Crianças com menos de 14 kg:

Epivir® comprimidos não é indicado para uso em crianças com menos de 14 kg. Nesses casos, é indicado o uso de **Epivir®** solução oral, e a dose recomendada é de 4 mg/kg, duas vezes ao dia, até um máximo de 300 mg/dia.

Crianças com menos de 3 meses de idade

Os dados são insuficientes para se recomendar doses específicas.

Epivir® solução oral também é indicado para pacientes que não consigam engolir comprimidos.

Pacientes com insuficiência renal

Se você tem problemas nos rins, sua dose pode ser reduzida. Por favor, siga as instruções fornecidas pelo seu médico.

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose em pacientes portadores de disfunção do fígado moderada ou grave, exceto se for acompanhada de insuficiência renal.

Idosos

É aconselhável que se tenha cuidado especial devido a várias alterações associadas a essa faixa etária, como diminuição da função dos rins e alteração dos parâmetros do sangue.

O uso incorreto causa resistência do vírus e falha no tratamento.

O tratamento com Epivir® não previne o risco de transmissão do vírus HIV pelo contato sexual ou por contaminação sanguínea. As precauções apropriadas devem continuar sendo tomadas.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você se esqueça de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. E então, continue com os horários prescritos por seu médico. Não tome doses dobradas para repor doses perdidas.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou do seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todo medicamento, **Epivir®** pode causar efeitos colaterais. Durante o tratamento da infecção por HIV, nem sempre é possível determinar se algumas reações indesejáveis são causadas por **Epivir®**, por outros medicamentos que você usa ao mesmo tempo ou pela doença provocada pelo HIV. Por isso, é muito

importante que você mantenha seu médico informado sobre qualquer mudança na sua saúde. Não se alarme com esta lista de efeitos colaterais; você pode não desenvolvê-los.

As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com a frequência.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Hiperlactemia (acúmulo de lactato no sangue).
- Dor de cabeça;
- Náuseas, vômitos, dor estomacal, diarreia (a inflamação do pâncreas pode ser a causa desses sintomas);
- Erupções na pele (manchas vermelhas e placas pelo corpo, coceira);
- Queda de cabelo;
- Dores nas juntas;
- Distúrbios musculares;
- Cansaço, febre, sensação generalizada de mal-estar.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Anemia (redução do número de glóbulos vermelhos no sangue), neutropenia (redução do número de glóbulos brancos no sangue) e redução das plaquetas (componentes do sangue responsáveis pela coagulação). Se a produção de seus glóbulos vermelhos diminuir, você pode sentir sintomas como cansaço e dificuldade para respirar. A redução dos glóbulos brancos no sangue pode deixá-lo mais propenso a infecções. Se sua contagem de plaquetas estiver baixa, você pode apresentar hematomas (manchas roxas) mais facilmente.
- Aumento em certas enzimas do fígado.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Acidose láctica (sangue ácido por acúmulo de ácido láctico);
- Inflamação do pâncreas;
- Ruptura/lesão do tecido muscular.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Anemia acentuada (diminuição acentuada das células vermelhas do sangue);
- Dormência, sensação de formigamento ou sensação de fraqueza nas pernas.

Podem ocorrer mudanças na distribuição da gordura corporal, bem como elevação na concentração de gorduras e de açúcar no sangue. As mudanças na gordura corporal podem incluir perda de gordura nas pernas, braços e face, aumento da gordura na cintura e órgãos internos, aumento das mamas e crescimento da camada de gordura atrás do pescoço. A incidência dessa reação adversa depende de muitos fatores, entre eles a combinação específica das drogas antirretrovirais.

Informe seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC) pelo telefone 0800 701 22 33.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A ingestão acidental de grande quantidade de **Epivir®** dificilmente lhe causará problemas graves. Entretanto, você deve consultar seu médico ou farmacêutico o mais rápido possível, ou procurar a emergência do hospital mais próximo para aconselhamento.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Epivir® comprimidos

Modelo de texto de bula – Paciente



MS: 1.0107.0236

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited

Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

Embalado por: Glaxo Operations UK Limited

Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, England

Ou

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.

189 Grunwaldza Street, 60-322, Poznan

Polônia Ou

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

ATENÇÃO - O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.

Epivir_com_rev_GDS19_IPI07_L0208



SAC
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK
0800 701 22 33

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
06/06/2013	0449157132	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	10 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC X 240 ML 150 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
27/08/2013	0715789134	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	O que devo saber antes de usar este medicamento? Gravidez e Lactação e Interações Medicamentosas Advertências e Precauções: Gravidez e Lactação e Interações Medicamentosas	VP e VPS	10 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC X 240 ML 150 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
10/10/2013	0853388131	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Apresentação: Inclusão da informação comprimidos revestidos, conforme RDC 47/09 Advertências e Precauções/ Gravidez e Lactação: inclusão de informações de segurança Dizeres Legais: correção de itens da RDC 47/09	VP e VPS	150 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
29/11/2013	1010918138	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Apresentação: adequação de texto à RDC 47/09 (inclusão da concentração do produto na descrição) Interações medicamentosas: inclusão de informações de segurança	VP e VPS	150 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
06/03/2014	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Advertências e Precauções: Gravidez e Lactação O que devo saber antes de usar este medicamento? Gravidez e Lactação Dizeres legais	VP VPS	150 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60

Tivicay
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.
Comprimidos revestidos
50mg



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tivicay®
dolutegravir sódico

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 50 mg em cartuchos com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido 50 mg de **Tivicay®** contém:

dolutegravir sódico.....52,6 (equivalentes a 50 mg de dolutegravir)

excipientes*.....q.s.p.....1 comprimido revestido

* D-manitol, celulose microcristalina, povidona K29/32, amidoglicolato de sódio, água purificada, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico part-hidrolisado, dióxido de titânio, macrogol/PEG, talco, óxido de ferro amarelo.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Tivicay® é indicado para o tratamento da infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) em combinação com outros agentes antirretrovirais em adultos e crianças acima de 12 anos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O dolutegravir, princípio ativo de **Tivicay®**, pertence ao grupo de medicamentos antivirais (também conhecidos como antirretrovirais) chamados inibidores de integrase (INs), usados no tratamento da infecção pelo HIV.

Tivicay® não cura a infecção pelo HIV, ele reduz a quantidade de HIV no organismo, mantendo-a num nível baixo. Além disso, promove aumento na contagem das células CD₄, tipo de glóbulo branco do sangue que exerce papel importante na manutenção de um sistema imune (de defesa) saudável, ajudando a combater as infecções.

Tivicay® é usado, em combinação com outros agentes antirretrovirais (terapia combinada), para o tratamento de infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em adultos e crianças acima de 12 anos. Para controlar sua infecção pelo HIV e evitar que sua doença se agrave, você deve continuar a tomar todos os seus medicamentos, ao menos que o seu médico recomende a interrupção do tratamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

É contraindicada a administração de **Tivicay®** em combinação com a dofetilida, utilizada no tratamento de algumas condições cardíacas.

É contraindicada a administração de **Tivicay®** a pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida ao dolutegravir ou a algum dos componentes da formulação.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você precisa tomar **Tivicay®** todos os dias. Este medicamento ajuda a controlar sua infecção e retarda a progressão da doença, mas não cura a infecção por HIV. Não deixe de visitar seu médico regularmente.

Reações de hipersensibilidade (alergia)

Há relato de reações de hipersensibilidade (alergia) aos inibidores da integrase, inclusive ao **Tivicay®**, caracterizadas por erupção cutânea (manchas na pele), sintomas gerais inespecíficos e, às vezes, disfunção de órgãos, inclusive lesão hepática (no fígado).

Informe seu médico imediatamente caso surjam sinais ou sintomas de reações alérgicas. Pode ser que ele recomende a interrupção do uso de **Tivicay®** e de outros agentes suspeitos. Os sintomas incluem, entre outros, erupção cutânea intensa (manchas na pele) ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, cansaço, dor nos músculos ou articulações, vesículas, lesões na boca, conjuntivite, inchaço no rosto, hepatite (inflamação no fígado), eosinofilia (aumento de eosinófilos, um tipo de célula do sangue), angioedema (inchaço na face ou

boca, que pode dificultar a respiração). Seu médico poderá solicitar exames de sangue para monitorar seu estado de saúde. A demora em interromper o tratamento com **Tivicay®** ou outros medicamentos suspeitos depois do início da reação de hipersensibilidade pode ser fatal.

Síndrome de reconstituição imune/ Infecções oportunistas

Em alguns pacientes portadores do HIV e com histórico de infecções oportunistas (infecções que podem ocorrer quando o sistema imunológico está debilitado), sinais e sintomas inflamatórios de infecções anteriores podem ocorrer logo após o início do tratamento antirretroviral. Acredita-se que estes sintomas ocorram devido à melhora da resposta imunológica, permitindo o combate às infecções que podem estar presentes sem sintomas evidentes. Se você notar qualquer sintoma de infecção, por favor, informe ao seu médico imediatamente. Caso você seja portador de hepatite B e/ou C, seu médico poderá recomendar exames de sangue para avaliar o funcionamento do seu fígado.

Transmissão da infecção

O tratamento com **Tivicay®** não demonstrou reduzir o risco de transmissão do HIV por contato sexual ou transfusão de sangue. Você deve continuar a tomar as devidas precauções para prevenir a transmissão, como utilizar preservativos e não compartilhar agulhas.

Gravidez e amamentação

Não existem estudos satisfatórios e bem controlados sobre o uso de **Tivicay®** em gestantes. Se você está grávida, ou planejando ficar grávida, por favor, informe seu médico antes de usar este medicamento.

Tivicay® só deve ser usado durante a gravidez se o benefício esperado justificar o risco potencial para o feto. É recomendado que, quando possível, mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos, para evitar a transmissão do vírus. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, seu médico deverá seguir os guias locais para amamentação e tratamento.

Não se sabe se os componentes de **Tivicay®** são encontrados no leite materno, portanto, mulheres que estejam usando **Tivicay®** não devem amamentar.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não houve estudos que analisassem o efeito de **Tivicay®** sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Seu médico levará em conta sua condição clínica e o perfil de reações adversas de **Tivicay®** para avaliar sua capacidade de executar tarefas que exijam julgamentos, habilidades cognitivas ou motoras. Não dirija ou opere máquinas se não tiver certeza de sua condição.

Populações especiais

Ver Populações Especiais de Pacientes em Posologia.

Interações Medicamentosas e com Alimentos

Certos medicamentos interagem com **Tivicay®**, e pode ser que você não possa usá-los ou tenha que usá-los com cuidado, enquanto estiver em tratamento com **Tivicay®**. São exemplos:

- dofetilida, utilizada no tratamento de algumas condições cardíacas.
- metformina, utilizada no tratamento de diabetes
- medicamentos utilizados no tratamento da indigestão e azia, como antiácidos. Não tome um antiácido durante 6 horas antes de tomar **Tivicay®** ou em até 2 horas após **Tivicay®**.
- suplementos alimentares que contêm cálcio ou ferro. Tome **Tivicay®** duas horas antes ou seis horas depois desses suplementos. Quando acompanhado de alimentos, **Tivicay®** pode ser administrado ao mesmo tempo que esses produtos.
- alguns medicamentos usados no tratamento da AIDS como etravirina, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapina ou tipranavir/ritonavir
- alguns medicamentos usados para tratar infecções, como rifampicina
- alguns medicamentos usados para tratar convulsões (anticonvulsivantes), como fenitoína e fenobarbital
- alguns medicamentos usados para tratar convulsões (anticonvulsivantes) e distúrbio bipolar, como oxcarbamazepina e carbamazepina
- Erva-de-São João (*Hypericum perforatum*), um medicamento fitoterápico para o tratamento de depressão

Por isso, se você toma ou tomou recentemente algum outro medicamento, informe isso a seu médico. Fale inclusive sobre os que você usa sem prescrição médica. Ele irá rever suas medicações para ter certeza de que você não utiliza algo que não poderia utilizar enquanto está em tratamento com **Tivicay®**. Se você precisa de alguma dessas medicações e não há um substituto disponível, discuta isso com seu médico.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Comprimidos amarelos, redondos, biconvexos, gravados em ambos os lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso

A terapia com **Tivicay®** deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infecção por HIV.

Tivicay® pode ser tomado acompanhado ou não de alimentos.

Posologia

Adultos

Pacientes vivendo com HIV-1 sem resistência a inibidores de integrase

A dose recomendada de **Tivicay®** para os pacientes que iniciam a terapia antirretroviral pela primeira vez (virgens de tratamento) é de 50 mg uma vez ao dia (a cada 24 horas).

Pacientes vivendo com HIV-1 com resistência a inibidores de integrase (documentada ou com suspeita clínica)

A dose recomendada de **Tivicay®** para os pacientes com resistência a inibidores de integrase é de 50 mg duas vezes ao dia (de 12 em 12 horas). O médico irá decidir sobre o uso **Tivicay®** para esse grupo de pacientes com base no padrão de resistência a inibidores de integrase.

Populações Especiais

Adolescentes

A dose recomendada de **Tivicay®** para os pacientes nunca tratados com inibidores da integrase (de 12 até menos de 18 anos e com peso mínimo de 40 kg) é de 50 mg uma vez ao dia.

Não há dados suficientes para recomendação de uma dose de **Tivicay®** a crianças e adolescentes com menos de 18 anos resistentes a inibidores da integrase.

Crianças

Não há dados suficientes sobre a segurança e a eficácia para recomendação de uma dose de **Tivicay®** a crianças com menos de 12 anos ou menos de 40 kg.

Idosos

Os dados disponíveis sobre o uso de **Tivicay®** em pacientes a partir de 65 anos são limitados. No entanto, não existem evidências de que os pacientes idosos necessitem de uma dose diferente da administrada a adultos mais jovens.

Disfunção renal (nos rins)

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com disfunção renal leve, moderada ou acentuada. Caso você tenha alguma doença renal, converse com seu médico antes e durante o tratamento com **Tivicay®**.

Disfunção hepática (no fígado)

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com disfunção hepática leve ou moderada. Não há dados disponíveis em pacientes com disfunção hepática acentuada.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você se esquecer de tomar **Tivicay®** no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver em até quatro horas do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome uma dose em dobro para compensar doses esquecidas.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Durante o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), é difícil determinar se as reações adversas estão relacionadas ao uso de **Tivicay®**, aos outros medicamentos utilizados ou à própria doença. Algumas reações adversas só podem ser observadas através de exames de sangue e podem não aparecer imediatamente após o início do tratamento com **Tivicay®**. Seu médico irá recomendar exames de sangue e, se achar necessário, interromper o tratamento.

Como todo medicamento, **Tivicay®** pode provocar efeitos indesejáveis. As reações adversas abaixo foram identificadas em estudos clínicos realizados com **Tivicay®**:

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, náusea (enjoo) e diarreia.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): insônia (dificuldade para dormir), tontura, sonhos anormais, vômito, flatulência (excesso de gases), dor na porção alta do abdômem, erupção na pele, coceira e cansaço.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipersensibilidade (alergia), síndrome de reconstituição imune (uma condição inflamatória em que o sistema imune se torna mais forte e pode responder a uma infecção oportunista – ver O que devo saber antes de usar este medicamento?), dor e desconforto abdominal e hepatite (inflamação no fígado).

Observou-se semelhança de perfil de segurança entre a população de pacientes virgens de tratamento a daqueles previamente tratados com antirretrovirais (e virgens de tratamento com integrase) e a dos resistentes à integrase.

Alterações bioquímicas laboratoriais (em exames de sangue)

Outras reações adversas podem ocorrer em algumas pessoas, mas a frequência exata é desconhecida: aumento de bilirrubina (uma substância produzida pelo fígado) no sangue e aumento nos níveis de enzimas produzidas nos músculos, como creatinofosfoquinase e creatinina.

População pediátrica

De acordo com os limitados dados disponíveis sobre crianças e adolescentes (de 12 até menos de 18 anos), não houve outros tipos de reações adversas além das observadas na população adulta.

Coinfecção por hepatite B ou C

De modo geral, o perfil de segurança em pacientes coinfectados por hepatite B e/ou C foi semelhante ao observado em pacientes sem coinfecção por hepatite B ou C, embora alterações nas enzimas do fígado fossem maiores no subgrupo coinfectado por hepatite B e/ou C, em comparação a todos os grupos de tratamento.

Dados pós-comercialização

Não há dados disponíveis.

Avisar seu médico imediatamente se você apresentar um ou mais desses sintomas. Eles podem persistir mesmo depois que você interromper o uso de **Tivicay®**.
Se um ou mais dos sintomas listados nesta bula se agravar ou se você observar algum sintoma que não tenha sido relacionado aqui, informe seu médico ou farmacêutico.

Atenção: este produto é um medicamento novo, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Sinais e sintomas

A experiência atual com a superdosagem de **Tivicay®** é limitada.
A experiência limitada com doses maiores isoladas (até 250 mg em indivíduos saudáveis) não mostrou sinais nem sintomas específicos, exceto aqueles citados como reações adversas.

Tratamento

Não há tratamento específico para superdosagem com **Tivicay®**. Em caso de superdosagem, o tratamento com **Tivicay®** deve ser suspenso até a resolução dos sintomas. Procedimentos adicionais devem ser realizados conforme indicação de seu médico.

Se acidentalmente você tomar medicamento demais, deve falar com seu médico ou farmacêutico ou entrar em contato com o departamento de emergência do hospital mais próximo para obter instruções.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.0300

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira - CRF-RJ: 18875

Fabricado por:

Glaxo Operations UK Limited

Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

Embalado por:

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida de Extremadura 3, 09400 - Aranda de Duero (Burgos)- Espanha

Importado e registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

ATENÇÃO - O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.

Tivicay_com_rev_101070300_GDS02IPI02P01_VP01



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
25/07/2014	Não se aplica	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2013	0281680/13-6	1458 – MEDICAMENTO NOVO – Registro de Medicamento Novo	24/02/2014	<u>Registro de Medicamento Novo</u>	VP e VPS	250 mg com rev ct bl al/al x 70 (emb hosp) 250 mg com rev fr plas opc x 70 (emb hosp) 50 mg com rev fr plas opc x 30

ESTATUTO SOCIAL DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AIDS - ABIA

CAPÍTULO I - DENOMINAÇÃO, SEDE, DURAÇÃO E FINS

Artigo 1º - A Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS - ABIA, doravante designada simplesmente ABIA, é uma associação, de direito privado, sem fins lucrativos e de fins não econômicos, de natureza social e filantrópica, fundada em 12 de março de 1987, cujas atividades reger-se-ão pelo presente Estatuto Social, devidamente aprovado por Assembleia Geral, e pela legislação em vigor.

Parágrafo Único – Para a sua identificação, o ABIA poderá adotar logomarca.

Artigo 2º - A ABIA tem sua sede, foro e administração no município do Rio de Janeiro, Estado do Rio de Janeiro, na Av. Presidente Vargas n. 446, 13º andar, Centro, CEP: 20.071-907.

Parágrafo Primeiro – Por decisão da Assembleia Geral, a sede poderá ser transferida para outro local.

Parágrafo Segundo - A ABIA poderá atuar em todo território nacional, abrindo filiais, escritórios ou credenciando representantes regionais, no Brasil ou no exterior, respeitada a legislação aplicável.

Artigo 3º - A ABIA terá prazo de duração indeterminado.

Artigo 4º - A ABIA desenvolve ações voltadas à prevenção ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS/SIDA) e doenças associadas, a garantia dos direitos, à assistência à saúde de pessoas atingidas pelo HIV, promovendo o respeito aos direitos humanos e, em particular, pelo respeito aos direitos das pessoas vivendo com HIV/AIDS e dos grupos mais vulneráveis ao HIV/AIDS, cabendo-lhe:

I. Promover a assistência social;

II. Promover a educação e a informação visando prevenir e controlar a epidemia de AIDS/SIDA baseando suas ações no princípio da solidariedade;

III. Elaborar e implementar campanhas de prevenção adequadas à realidade brasileira.

IV. Acompanhar a formulação e a implementação de políticas públicas.

V. Coletar, armazenar e interpretar dados oriundos de pesquisas desenvolvidas.

VI. Reunir, sistematizar e divulgar informações, atualizadas e cientificamente fundamentadas sobre a epidemia, através de estudos, relatórios, e publicações por conta própria ou de terceiros.

AB
Fg
K

VII. Fornecer assessoria a diferentes grupos da sociedade tais como: empresas, escolas, universidades, sindicatos, associações comunitárias, igrejas, entidades de comunicação, prefeituras e outras instituições governamentais ou não governamentais.

VIII. Planejar, promover, coordenar e exercer atividades de promoção cultural e humana em suas áreas de atuação.

IX. Promover e/ou realizar projetos culturais, inclusive através das leis federais, estaduais e municipais de incentivo à cultura.

Parágrafo Primeiro - A ABIA não distribui entre os seus sócios, associados, conselheiros, diretores, empregados ou doadores eventuais excedentes operacionais, brutos ou líquidos, lucros, dividendos, bonificações, participações, resultados ou parcelas do seu patrimônio, auferidos mediante o exercício de suas atividades, e os aplica integralmente no território nacional, na manutenção e desenvolvimento de seus objetivos institucionais.

Parágrafo Segundo - À ABIA é vedada qualquer atividade político-partidária, eleitoral ou religiosa.

Parágrafo Terceiro - É vedado o uso da ABIA para qualquer espécie de promoção pessoal, política-partidária ou religiosa.

Artigo 5º - No desenvolvimento de suas atividades, a ABIA:

I. Não fará qualquer distinção de raça, cor, sexo, idade, condição física ou social, credo político ou religioso.

II. Prestará serviços permanentes e sem qualquer discriminação de clientela.

III. Poderá firmar termos de colaboração, termos de fomento, convênios, contratos, termos de cooperação, e outros instrumentos jurídico contratuais com pessoas jurídicas, públicas ou privadas, nacionais ou estrangeiras.

IV. Estimulará a atuação voluntária de pessoas interessadas em colaborar com suas finalidades.

CAPÍTULO II - DOS ASSOCIADOS

Seção I - Admissão, Exclusão e Penalidades.

Artigo 6º - A ABIA se constitui de número ilimitado de associados, pessoas naturais ou jurídicas, idôneas e interessadas, desde que:

I. Estejam na plenitude de sua capacidade civil.

II. Comunguem com suas finalidades sociais.

III. Concordem com o presente Estatuto Social e obriguem-se a cumpri-lo.

Handwritten signatures and initials:
DB
Fg
RP

IV. Sejam admitidos como associados pelo Conselho de Administração.

Parágrafo Primeiro - Os associados, membros ou não dos órgãos administrativos e consultivos, não respondem solidária nem subsidiariamente pelas obrigações sociais da ABIA.

Parágrafo Segundo – Os associados serão distribuídos nas seguintes categorias:

I. Associados Fundadores: as pessoas naturais que participaram da Assembleia Geral de Fundação da ABIA.

II. Associados Efetivos: as pessoas naturais, admitidas nesta qualidade, por deliberação da Assembleia Geral.

III. Associados Beneméritos: as pessoas naturais ou jurídicas, de caráter público ou privado, que tenham realizado doação, em bens ou espécie, ou tenham prestado relevantes serviços à ABIA, devendo ser recomendado por outros associados, sendo seus nomes aprovados pela Assembleia Geral.

Parágrafo Terceiro – Os associados, independentemente da sua qualificação, comprometem-se a enviaar esforços para a consecução dos objetivos sociais da ABIA.

Parágrafo Quarto – Os associados beneméritos não terão direito a voto na Assembleia Geral.

Parágrafo Quinto – A condição de associado prevista neste Estatuto é intransferível a terceiros, a que título for.

Parágrafo Sexto – A ABIA poderá contar com mantenedores, pessoas naturais ou jurídicas, que não serão associados, mas que auxiliem com recursos financeiros ou com dedicação de atuação voluntária às atividades e projetos da ABIA.

Artigo 7º - O interessado em se associar deverá formular pedido por escrito ao Conselho de Administração da ABIA.

Parágrafo Único – O Conselho de Administração apreciará o pedido de filiação e, deferindo-o, o remeterá à aprovação da Assembleia Geral.

Artigo 8º - A exclusão de qualquer associado se dará apenas por justa causa, a critério do Conselho de Administração, sendo-lhe garantido:

I. Prévia notificação para que possa exercer plenamente seu direito de defesa; e

II. Recurso à Assembleia Geral, com efeito suspensivo.

Parágrafo Primeiro - Para fins do disposto nesse Estatuto, será considerado como justa causa:

I. A ausência não justificada em três Assembleias Gerais consecutivas;

II. O não cumprimento do disposto no presente Estatuto Social ou em qualquer outro documento a que a ABIA seja submetida.

Parágrafo Segundo – Alternativamente à exclusão prevista no *caput* deste artigo, o Conselho de Administração poderá deliberar pela advertência do associado ou suspensão deste por até 90 (noventa) dias, contados da decisão.

Parágrafo Terceiro - O associado poderá se desligar a qualquer tempo se assim expressar formalmente e por escrito a sua intenção ao Conselho de Administração.

Seção II - Direitos e Deveres dos Associados

Artigo 9º - São direitos de todos os associados:

I. Frequentar a sede da ABIA.

II. Obter informações que desejarem sobre os objetivos sociais e funcionamento dos diversos órgãos da ABIA.

III. Participar das Assembleias Gerais e todos os eventos sociais, culturais e esportivos e demais atividades promovidos pela ABIA.

IV. Receber exemplares de todas as publicações da ABIA.

V. Propor a admissão de novos associados.

Parágrafo Único - Somente os associados fundadores e efetivos terão direito a voto.

Artigo 10 - São deveres dos associados, independente da categoria:

I. Colaborar com os órgãos da administração da ABIA, na realização dos atos necessários para a consecução de suas finalidades sociais.

II. Cumprir e fazer cumprir as disposições do presente Estatuto Social.

III. Pagar a contribuição financeira que venha a ser fixada pelo Conselho de Administração.

IV. Zelar pelos interesses morais, éticos e materiais da ABIA, cooperando com o seu desenvolvimento e maior prestígio.

Aug
DB

RP

CAPÍTULO III – ADMINISTRAÇÃO

Artigo 11 - A ABIA será administrada por:

I. Assembleia Geral

II. Conselho de Administração

III. Conselho Fiscal

IV. Conselho Consultivo e de Sustentabilidade

Parágrafo Primeiro - Cada um desses órgãos será regido pelos artigos dispostos nas seções subsequentes e nos termos da legislação vigente.

Parágrafo Segundo – A ABIA poderá remunerar seus dirigentes e as pessoas naturais e jurídicas que lhe prestem serviços específicos, respeitados, em ambos os casos, as disposições legais aplicáveis.

Seção I - Assembleia Geral

Artigo 12 - A Assembleia Geral é o órgão soberano da ABIA, sendo constituída por todos os associados em pleno gozo de seus direitos estatutários.

Parágrafo Único - As decisões tomadas pela Assembleia Geral obrigam a todos os associados, ainda que ausentes ou discordantes.

Artigo 13 – Compete privativamente à Assembleia Geral:

I. Deliberar sobre todo e qualquer assunto de interesse da ABIA para o qual for convocada.

II. Eleger os membros do Conselho de Administração e do Conselho Fiscal.

III. Destituir os membros do Conselho de Administração e do Conselho Fiscal.

IV. Alterar o presente estatuto social.

V. Deliberar sobre a extinção da ABIA.

VI. Aprovar a Prestação de Contas, incluindo o Relatório de Atividades e Demonstrações Financeiras, formulados pelo Conselho de Administração, que deverão ser previamente aprovadas pelo Conselho Fiscal.

VII. Aprovar a admissão e exclusão de associados, após manifestação do Conselho de Administração.

VIII. Aprovar a Programação e o Orçamento anuais, formulados pelo Conselho de Administração.

IX. Autorizar a aquisição, alienação e oneração de bens imóveis.

Parágrafo Primeiro – Todas as deliberações, salvo a prevista no parágrafo seguinte, da Assembleia Geral, inclusive as definidas nos incisos III e IV, deverão ser aprovadas pela maioria simples dos votos dos associados presentes.

Parágrafo Segundo – A deliberação quanto à extinção da ABIA e destinação do patrimônio remanescente, prevista no inciso V deste artigo, deverá ser aprovada por 2/3 (dois terços) dos associados presentes à Assembleia Geral especialmente convocada para esse fim.

Artigo 14 – A Assembleia Geral reunir-se-á, ordinariamente, por convocação do Presidente:

I. Anualmente, em até cento e vinte dias após o encerramento do exercício social da ABIA, para, dentre outros assuntos, examinar e aprovar o Relatório de Atividades, o Balanço Patrimonial e as demais demonstrações financeiras e contábeis.

II. A cada três anos, para a eleição dos membros do Conselho de Administração e do Conselho Fiscal.

Artigo 15 – A Assembleia Geral reunir-se-á, extraordinariamente, sempre que se faça necessário, quando convocada:

I. Pelo Presidente;

II. A qualquer tempo, por 1/5 (um quinto) dos associados.

Parágrafo Primeiro – Dentre os assuntos a ser objeto de Assembleia Geral Extraordinária estão:

I. Reforma estatutária.

II. Destituição de membros do Conselho de Administração e do Conselho Fiscal.

III. Dissolução ou liquidação da ABIA.

IV. Julgamento de recurso de exclusão de associado.

Parágrafo Segundo – As deliberações previstas neste artigo, inclusive as que dispuserem sobre os incisos I e II do parágrafo primeiro, deverão ser aprovadas pela maioria simples dos votos dos associados presentes à Assembleia Geral, especialmente convocada para esses fins.

Parágrafo Terceiro – A deliberação quanto à extinção da ABIA e destinação do patrimônio remanescente, prevista no inciso III do parágrafo primeiro, deverá ser aprovada por 2/3 (dois terços) dos associados presentes à Assembleia Geral especialmente convocada para esse fim.

Fig
DB
RP

Artigo 16 – A Assembleia Geral será convocada para fins determinados, mediante prévio e geral anúncio, através de edital afixado na sede da ABIA, por carta enviada aos associados ou qualquer outro meio eficiente, inclusive eletrônicos, com antecedência mínima de cinco dias.

Parágrafo Primeiro – Qualquer Assembleia Geral instalar-se-á, em primeira convocação, com, no mínimo, 2/3 (dois terços) dos associados, e, em segunda convocação, decorridos trinta minutos, com qualquer número.

Parágrafo Segundo – Para melhor gestão operacional, as Assembleias Gerais poderão ser realizadas virtualmente.

Parágrafo Terceiro - Os atos relativos à reforma do Estatuto, para valerem contra terceiros, ficam sujeitos às formalidades de registro e arquivamento nos órgãos competentes.

Seção II – Conselho de Administração

Artigo 17 – O Conselho de Administração é o órgão de gestão estratégica e administração da ABIA, sendo composto por até oito membros, sendo um Presidente, um Vice-Presidente e um Tesoureiro.

Artigo 18 – O Conselho de Administração é eleito em Assembleia Geral, por maioria simples de votos, para um mandato de três anos, sendo permitida a reeleição.

Artigo 19 - Compete ao Conselho de Administração:

- I. Definir as diretrizes estratégicas da ABIA, cumprindo suas prioridades.
- II. Cumprir e fazer cumprir rigorosamente o Estatuto e as decisões da Assembleia Geral.
- III. Deliberar sobre a convocação de Assembleias Gerais.
- IV. Nomear e destituir os membros do Conselho Consultivo e de Sustentabilidade.
- V. Estabelecer e fiscalizar as normas básicas de funcionamento.
- VI. Elaborar o Orçamento Anual da ABIA e autorizar receitas e despesas extraordinárias.
- VII. Autorizar investimentos e outros atos jurídicos, que representem ônus ou diminuição patrimonial para a ABIA.
- VIII. Fixar a periodicidade e o valor da contribuição mínima a ser paga pelos associados.
- IX. Elaborar o Relatório Anual de Atividades e as demonstrações financeiras, submetendo-os, em seguida, à aprovação do Conselho Fiscal e da Assembleia Geral.

Flg
DB.
R

X. Nomear os membros do Conselho Supervisor do Fundo Patrimonial e deliberar sobre as demais matérias relativas ao referido Fundo, nos termos deste Estatuto.

XI. Decidir sobre quaisquer matérias que não sejam da competência de outros órgãos ou instâncias da ABIA, inclusive as omissões e interpretações ao presente Estatuto.

Artigo 20 – O Conselho de Administração se reúne ordinariamente uma vez por semestre e, extraordinariamente, sempre que necessário, quando convocado por qualquer um de seus membros ou pelo Conselho Fiscal, sendo suas reuniões presididas pelo seu Presidente.

Parágrafo Único – O Conselho de Administração delibera, validamente, com a presença da maioria simples dos seus membros, sendo vedada a representação, reservado o voto de desempate ao Presidente.

Artigo 21 - Compete ao Presidente:

I. Representar institucionalmente a ABIA, ativa ou passivamente, judicial e extrajudicialmente.

II. Auxiliar nas atividades de mobilização de recursos.

III. Convocar e presidir as reuniões do Conselho de Administração e da Assembleia Geral.

IV. Autorizar pagamentos e movimentação bancária, observadas as diretrizes definidas neste Estatuto.

V. Coordenar, supervisionar e acompanhar as atividades, programas e projetos em realização.

VI. Admitir e demitir os empregados, colaboradores, estagiários e prestadores de serviços a qualquer título e definir as respectivas atribuições.

Parágrafo Único – Compete ao Vice-Presidente substituir o Presidente em suas ausências e impedimentos.

Artigo 22 – Compete ao Tesoureiro:

I. Se responsabilizar pela escrituração patrimonial da ABIA em livros próprios, tendo sob sua guarda e conservação todos os papéis, documentos, títulos e valores de qualquer interesse.

II. Fornecer ao Conselho de Administração balancetes periódicos extraídos da escrituração, bem como informes minuciosos sobre a vida financeira da ABIA.

Artigo 23 – Todos os documentos oficiais da ABIA, incluindo cheques e demais documentos bancários e financeiros, assim como todos os instrumentos contratuais, para serem válidos, deverão ter duas assinaturas, em conjunto, podendo ser:

I. A do Presidente em conjunto com a do Vice-Presidente.

II. A do Presidente em conjunto com a do Tesoureiro.

III. A do Vice-Presidente em conjunto a do Tesoureiro.

III. A do Vice-Presidente em conjunto com a de um Procurador nomeado pelo Presidente.

IV. A do Tesoureiro em conjunto com a de um Procurador nomeado pelo Presidente.

Parágrafo Único – As procurações deverão ser firmadas, por instrumento público ou particular, pelo Presidente, com firma reconhecida.

Seção III - Conselho Fiscal

Artigo 24 - O Conselho Fiscal é um órgão colegiado, de avaliação, acompanhamento e controle, constituído por três membros, eleitos em Assembleia Geral para um mandato de três anos, permitida a reeleição.

Artigo 25 - Compete ao Conselho Fiscal:

I. Examinar os livros de escrituração da ABIA.

II. Fiscalizar a administração econômica, financeira e contábil, sugerindo ações e diretrizes ao Conselho de Administração, bem como à Assembleia Geral.

III. Emitir parecer sobre o Relatório Anual e as Demonstrações Financeiras apresentadas pelo Conselho de Administração.

IV. Contratar, quando necessário ou conveniente, auditoria externa independente, à custa da ABIA, devendo pronunciar-se sobre o relatório emitido pelos auditores.

V. Requisitar, para análise, a qualquer tempo, documentação comprobatória das operações econômico-financeiras realizadas.

Artigo 26 - O Conselho Fiscal se reunirá ordinariamente uma vez ao ano e, extraordinariamente, sempre que necessário.

Parágrafo Único - As reuniões do Conselho Fiscal deverão ser convocadas com antecedência mínima de cinco dias.

Seção V - Conselho Consultivo e de Sustentabilidade

Artigo 27 - O Conselho Consultivo e de Sustentabilidade, órgão auxiliar do Conselho de Administração, será constituído por número ilimitado de membros, escolhidos entre os associados, ou composto por pessoas

de notório saber e reconhecimento em suas áreas de atuação, que possam contribuir tecnicamente com o desenvolvimento das finalidades da ABIA.

Parágrafo Único – Os membros do Conselho Consultivo e de Sustentabilidade serão nomeados pelo Conselho de Administração, que poderá destituí-los.

Artigo 28 - Compete ao Conselho Consultivo e de Sustentabilidade:

- I. Orientar trabalhos de pesquisas.
- II. Opinar em projetos, programas e orçamentos.
- III. Colaborar com o aperfeiçoamento das atividades da ABIA.
- IV. Auxiliar o Conselho de Administração no planejamento e implementação de ações que objetivem assegurar a sustentabilidade da ABIA.
- V. Opinar sobre outras matérias que lhe sejam encaminhadas.

Artigo 29 - O Conselho Consultivo e de Sustentabilidade reunir-se-á anualmente ou sempre que convocado pelo Conselho de Administração.

CAPÍTULO IV – DAS FONTES DE RECURSOS E DO PATRIMÔNIO

Artigo 30 – Constituem fontes de recursos da ABIA:

- I. As doações, dotações, legados, heranças, subsídios e quaisquer auxílios que lhe forem concedidos por pessoas físicas ou jurídicas, de direito privado ou de direito público, nacionais ou estrangeiras, bem como os rendimentos produzidos por esses bens e seu patrimônio.
- II. As receitas provenientes dos serviços prestados atinentes às suas finalidades.
- III. As receitas patrimoniais.
- IV. A receita proveniente de contratos administrativos, termos de fomento, termos de colaboração, convênios e termos de cooperação, celebrados com o Poder Público.
- V. A receita proveniente de contratos, convênios, parcerias ou acordos celebrados com pessoas jurídicas de direito público ou privado, nacionais ou estrangeiras.
- VI. A receita proveniente das contribuições feitas pelos associados.
- VII. Verbas provenientes de promoções organizadas pelos associados.
- VIII. Recursos provenientes de projetos culturais enquadrados nas leis federais, estaduais e/ou municipais de incentivo à cultura.

Thg
DB
ll

IX. Recursos advindos do recebimento de direitos autorais, conexos e de propriedade intelectual.

X. As receitas advindas da comercialização de produtos afins às atividades institucionais.

XI. Rendimentos financeiros e outras rendas eventuais.

Parágrafo Primeiro – As rendas, recursos, bens, direitos e eventuais resultados operacionais da ABIA serão aplicados integralmente no território nacional, na manutenção e desenvolvimento de seus objetivos institucionais.

Parágrafo Segundo - A ABIA se compromete a manter escrituração de suas receitas e despesas em livros revestidos de formalidades regulamentares capazes de comprovar sua exatidão.

Artigo 31 – O patrimônio da ABIA poderá ser constituído por bens móveis, imóveis, veículos, semoventes, ações e títulos da dívida pública ou privada.

Artigo 32 – No caso de dissolução da ABIA, o respectivo patrimônio líquido será transferido a outra entidade sem fins lucrativos e econômicos, com o mesmo objetivo social, congênere, registrada no Conselho Nacional de Assistência Social (CNAS), ou a entidade pública.

Artigo 33 - O exercício financeiro e fiscal da ABIA coincide com o ano civil.

Artigo 34 - O Fundo Patrimonial da ABIA, composto pelas aplicações financeiras da ABIA, tem por objetivo fortalecer, através de uma política de longo prazo, a sustentabilidade patrimonial da ABIA e a rentabilidade de suas reservas.

Parágrafo Primeiro - O Fundo Patrimonial, inclusive sua política de investimento, rege-se pelo disposto na legislação e regulamentação aplicáveis.

Parágrafo Segundo – Poderá ser constituído um Conselho Supervisor do Fundo Patrimonial com a função específica de acompanhar e supervisionar a administração, gestão e performance do Fundo Patrimonial.

Parágrafo Terceiro - O Conselho Supervisor do Fundo Patrimonial, quando constituído, será composto por três membros, todos com experiência em gestão de recursos de terceiros e indicados pelo Conselho de Administração.

Parágrafo Quarto - Observadas as disposições legais aplicáveis, o Fundo Patrimonial poderá ser usado também como instrumento de captação de recursos para a ABIA, inclusive mediante contribuições a ele destinadas, sendo certo que a sua existência não visa substituir ou diminuir outras fontes de receita da ABIA.

Artigo 35 - A prestação de contas da ABIA observará, no mínimo:

I. Os princípios fundamentais de contabilidade e as Normas Brasileiras de Contabilidade.

II. A publicidade, por qualquer meio eficaz, no encerramento do exercício fiscal, do relatório de atividades e das demonstrações financeiras da entidade, incluindo as certidões negativas de débitos junto ao INSS e FGTS, colocando-os à disposição para o exame de qualquer pessoa jurídica ou cidadão.

Fig
DB
RP

III. A realização de auditoria, inclusive por auditores externos independentes se for o caso, da aplicação de eventuais recursos objeto de Termo de Parceria, observada a legislação aplicável.

IV. A prestação de contas de todos os recursos e bens recebidos de origem pública será feita conforme determina o parágrafo único do artigo 70 da Constituição Federal.

CAPÍTULO V – DISPOSIÇÕES GERAIS

Artigo 36 - A ABIA será dissolvida por deliberação da Assembleia Geral Extraordinária, especialmente convocada para esse fim, pelo voto concorde de 2/3 (dois terços) dos presentes, quando se tornar impossível a continuação de suas atividades, ou nos casos previstos em Lei.

Parágrafo Único – Em qualquer caso serão observados os dispositivos legais aplicáveis e o fixado no presente Estatuto.

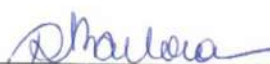
Artigo 37 - Os membros da ABIA e seus empregados difundirão as finalidades e a filosofia da entidade, motivando a participação de outros membros da sociedade civil.

Artigo 38 - Os casos omissos serão resolvidos pelo Conselho de Administração, de acordo com a lei.

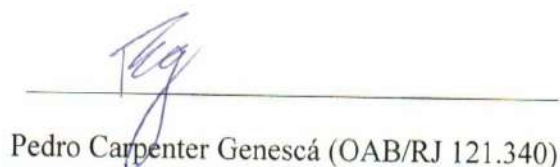
Rio de Janeiro, 06 de dezembro de 2016.



Richard Guy Parker
Presidente da Assembleia



Regina Maria Barbosa
Secretária da Assembleia



Pedro Carpenter Genescá (OAB/RJ 121.340)



REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS JURÍDICAS DA CIDADE DO RIO DE JANEIRO

Rua México, nº 148, 3º andar, Centro, Rio de Janeiro
www.rcpj-rj.com.br email: atendimento@rcpj-rj.com.br

C E R T I D ã O

O Oficial do Registro Civil das Pessoas Jurídicas do Rio de Janeiro, conforme o art. 19, § 1º, da lei 6015/73 e do art.217 da Lei Civil, CERTIFICA que esta é a cópia fiel da ata da AGO datada de 11/11/2020 e arquivada em 14/12/2020 da ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AIDS, constituída neste ofício na matrícula nº 92.514, num total de 09 páginas, numeradas e canceladas digitalmente.



Rodolfo Pinheiro de Moraes

Mat. 90-00.00.00.00.02

Poder Judiciário - TJERJ
Corregedoria Geral de Justiça
Selo de Fiscalização Eletrônico
EDNC 38371 DQY

Consulte a validade do selo em:
https://www4.tjrj.jus.br/sfe_cpa/default.aspx

1202101121434027

Rio de Janeiro, 22 de janeiro de 2021

Emol.: 153,16

Trib.: 58,79

VALIDO EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL SEM EMENDAS E/OU RASURAS

AAA 19710179

TERMO DE RESPONSABILIDADE E REQUERIMENTO DE REGISTRO

Requeiro ao Registro Civil de Pessoas Jurídicas o registro da presente documentação da

Pessoa Jurídica: **ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AIDS**

Matrícula da PJ: **92514** CNPJ: **29.263.068/0001-45**

Reconheço como verdadeiras todas as informações constantes neste documento, inclusive a autenticidade das assinaturas, sob pena de nulidade do ato, assumindo responsabilidade pessoal nos termos do art. 14 da Lei 13874/19 e art. 6º §4º do Provimento 62/2018 CGJ publicado no DOJERJ de 20/12/18 pag. 42.

☒ x

Envio a documentação digitalmente com a minha assinatura ICP-BRASIL.

Requeiro ainda vias impressas na seguinte forma:

OBS: Caso seja optado pelo envio de vias adicionais será cobrado os emolumentos referentes a quantidade de vias para este serviço em decorrência do processo.

Quantidade de

Envio de via por

Vou retirar no RCPJ

Informar o(s) endereço(s) de entrega para o SEDEX ou o(s) e-mails para envio:

Rio de Janeiro, 17 de novembro de 2020



Pedro Carpenter Genesca
OAB/RJ 121.340
Advogado

ICP BRASIL do Advogado, Contador ou Participante do ato (Sócio, Administrador, Presidente, Diretor, Presidente da Assembleia e Testemunhas)

- (*) OBS: 1) Em caso de registro de livro PDF as assinaturas digitais caberão aos: Representantes Legais e o Contador.
2) O Registro do documento será feito digitalmente, vias em papel deverão ser solicitadas acima.

CERTIDÃO
22/01/2021 EDNC 38371 DQY

1

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AIDS – ABIA

CNPJ 29.263.068.0001/45

Assembleia Geral Ordinária

Convocação

São convocados os associados da ABIA, a se reunirem em Assembleia Geral Ordinária no dia 11 de novembro de 2020, em primeira convocação às 10:00 e, em segunda convocação, às 10:30 horas, a ser realizada de forma virtual, pela plataforma Zoom, a fim de deliberarem sobre a seguinte pauta:

- 1 – Apresentação das Demonstrações e relatório de Auditoria do Exercício de 2019;
- 2- A situação da ABIA em 2020;
- 3 - Caminhos e perspectivas em 2021;
- 4 – Eleição do Conselho de Administração;
- 5 – Solicitação para compartilhamento de salas;
- 6 – Solicitação para baixa do imobilizado, doação e descarte.

Rio de Janeiro, 20 de outubro de 2020.

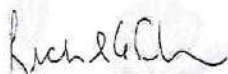


Richard Guy Parker
Diretor Presidente


Lista de Presença da Assembleia Geral Ordinária da Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS – ABIA

1. Veriano de Souza Terto Júnior
2. Richard Guy Parker
3. Simone Souza Monteiro
4. Regina Maria Barbosa
5. Luis Felipe Rios de Nascimento
6. Fátima Maria Gomes da Rocha
7. Alexandre Domingues Granjeiro
8. Carlos Alberto Ebeling Duarte
9. Kenneth Rochel Camargo Júnior
10. Fernando Seffener
11. Simone Lima

Rio de Janeiro, 11 de novembro de 2020.



Richard Guy Parker
Presidente da Assembleia



Veriano de Souza Terto Júnior
Secretário da Assembleia

Av. Presidente Vargas, 446/13º andar - Centro • CEP- 20071-907 • Rio de Janeiro/RJ • Brasil
Tel.: +55 (21) 2223-1040 • (21) 2223-1185 • (21) 2223-1391
E-mail: abia@abiids.org.br • Site: www.abiids.org.br

ATA DA ASSEMBLEIA GERAL ORDINÁRIA DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AIDS – ABIA - CNPJ 29.263.068.0001/45

Em segunda convocação, às 10:30 horas, do dia 11 de novembro de 2020, por convocação do Diretor Presidente, Sr. Richard Guy Parker, reuniram-se de forma virtual, pela plataforma Zoom, os senhores e senhoras associados da Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids - ABIA, devidamente convocados por meio de correio eletrônico, atingindo o quórum estatutário, com a presença de 11 membros, sendo a Assembleia presidida pelo Sr. Richard Guy Parker e secretariada pelo Sr. Veriano de Souza Terto Júnior.

O Sr Richard Guy Parker deu início à reunião cumprimentando os presentes e abrindo a discussão da pauta, acerca dos seguintes itens:

1 - Apresentação das Demonstrações e relatório de Auditoria do Exercício de 2019: A Sra. Simone Lima apresentou para o relatório da auditoria referente ao exercício de 2019 e parecer dos auditores independentes. Após votação, foi aprovada por unanimidade as Demonstrações Financeiras de 2019.

2- A situação da ABIA em 2020: Foi feito informe da situação da ABIA em 2020, com projetos iniciados e concluídos e situação financeira.

3 - Caminhos e perspectivas em 2021: Foi conduzida discussão sobre caminhos e perspectivas para 2021, com iniciativas para a sustentabilidade, possíveis mudanças e adaptações, perspectiva financeira.

4 – Eleição do Conselho de Administração: Foram eleitos, por unanimidade, os seguintes membros para o Conselho de Administração, para o mandato que se iniciará em 16/12/2020 e terminará em 15/12/2023: como Diretor-Presidente, **RICHARD GUY PARKER**, americano, solteiro, antropólogo, residente à Avenida Nossa Senhora de Copacabana, 13/1101, Leme. Rio de Janeiro RJ, CEP: 22.010-120, portador do CPF 017.881.517-98 e da identidade VO 62673-P CGP/DIREX/DPF; como Diretor Vice-Presidente, **VERIANO DE SOUZA TERTO JÚNIOR**, brasileiro, solteiro, psicólogo, residente à Rua Visconde de Figueiredo, nº 72 aptº 301- Tijuca – Rio de Janeiro CEP:20.550-050, portador do CPF 667.972.337-04 e da identidade 06.677.516-4, emitida pelo IFP/RJ; e como Tesoureira, **SIMONE SOUZA MONTEIRO**, brasileira, casada, psicóloga, residente à Rua Visconde de Pirajá, 592/503 – Ipanema, RJ, CEP: 22410-002. Rio de Janeiro, RJ, portadora do CPF 986.589.997-34 e da identidade n. 06210329-6, IFP/RJ. Os demais cargos do Conselho de Administração permanecem vacantes.

Declaração de Desimpedimento: Para fins de cumprimento de exigências legais, o administrador, abaixo assinado, declara, sob as penas da lei, de que não está impedido de exercer a administração da associação, por lei especial, ou em virtude de condenação criminal, ou por se encontrar sob os efeitos dela, a pena que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos; ou por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato; ou contra a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra normas de defesa da concorrência, contra as relações de consumo, fé pública ou a propriedade.

5 – Solicitação para compartilhamento de salas: Foi aprovada por unanimidade autorização para o compartilhamento de salas da sede da ABIA com o IBASE, outra associação sem fins lucrativos.

6 – Solicitação para baixa do imobilizado, doação e descarte: Foi aprovada por unanimidade a baixa do ativo imobilizado da ABIA, dos bens móveis abaixo listados, podendo ser descartados ou doados a terceiros:

Nº DO PATRIMÔNIO	DESCRIÇÃO DO BEM	DATA DE AQUISIÇÃO	FINANCIADOR
MU 006	Cadeira tipo secretária s/braços com rodízio estofado preto.	25.04.03	HIVCENTER
MU 014	Mesa medindo 120x60, mobicom com 3 gavetas cinza/preto.	25.04.03	HIV CENTER
MU 026	Mesa medindo 106x60, mobicom, cor cinza.	25.04.03	HIV
MU 034	Cadeira tipo secret. s/braço giratória tecido preto.	05.04.04	EED
MU 049	Mesa de madeira c/03 gavts. c/tampo de 1,20x0,60m	30.06.92	FORD
MU 057	Estante de aço c/06 prateleiras	28.08.92	FORD
MU 058	Estante de aço c/06 prateleiras	28.08.92	FORD
MU 059	Estante de aço c/06 prateleiras	28.08.92	FORD
MU 135	Cadeira estofada, cor preta c/rodízio	23.11.92	MACARTHUR
MU 175	Estante de aço c/06 prateleiras	30.06.92	FORD
MU 220	Mesa em madeira c/03 gavts. medindo 1,30x0,40x0,70m	06.05.93	MACARTHUR
MU 271	Estante de aço c/04 prateleiras	02.02.96	EZE
MU 273	Estante de aço c/06 prateleiras.	02.02.96	EZE
MU 294	Mesa com 3 gavetas 1.20 x 60, cor ovo/preto.	23.09.02	FORD
MU 358	Banqueta alta com 60cm de alt. Cor preta.	22.03.07	ABIA
MU 362	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 363	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA

MU 365	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 366	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 367	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 368	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 369	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 370	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 371	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 372	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 373	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 374	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 375	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 376	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 377	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 378	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 379	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 380	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 381	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 382	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 383	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 384	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 385	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 387	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 388	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 389	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA

MU 390	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
M U 391	Cadeira giratória tipo secretária fixa preta.	05.06.07	PRISMA
MU 392	Cadeira secretária giratória cor preta.	05.06.07	PRISMA
MU 393	Cadeira secretária giratória cor preta.	05.06.07	PRISMA
MU 394	Mesa diretor cor cinza méd. 75x150, c/gaveteiro, pé.	05.06.07	PRISMA
MU 395	Mesa diretor cor cinza méd. 75x150, c/gaveteiro, pé.	05.06.07	PRISMA
MU 397	Armário multi uso cinza méd. 170x75x35.	05.06.07	PRISMA
MU 398	Armário multi uso cinza méd. 170x75x35.	05.06.07	PRISMA
MU 399	Armário multi uso cinza méd. 170x75x35.	05.06.07	PRISMA
MU 400	Arquivo 4 gavetas cinza arte 24.	05.06.07	PRISMA
MU 401	Arquivo móvel	26.11.07	PRISMA
MU 402	Arquivo móvel 2 gavetões.	16.08.07	PRISMA
MU 403	Armário ferramenta 1 porta	16.08.07	PRISMA
MU 404	Mesa tampo quadrado	16.08.07	PRISMA
MU 405	Armário Multi PA25 CZ	02.04.08	PRISMA
MU 406	Armário Multi PA 25 CZ.	02.04.08	PRISMA
MU 409	Armário Multi uso CE N. fiscal 67693	02.06.08	PRISMA
MU 410	Armário Multi uso CE N. fiscal nº 67693	02.06.08	PRISMA
MU 411	Arquivo 4 gavetas CZ. N. fiscal 63855	13.05.08	PRISMA
MU 412	Arquivo 4 gavetas CZ. N. fiscal 63855	13.05.08	PRISMA
MU 413	Armário 25 CZ N. Fiscal 55951	01.04.08	PRISMA
MU 414	Armário 25 CZ N. Fiscal 55951	01.04.08	PRISMA
MU 415	Arquivo 26 CZ N. Fiscal 55951	01.04.08	PRISMA
MU 416	Arquivo 26 CZ N. Fiscal 55951	01.04.08	PRISMA
MU 442	Arquivo deslizante c/28 faces mod. 1.6 ½	21.11.06	EED



MU 444	POLTRONA PRESIDENTE MILANO LUXO EM CREPE	23.05.14	PRISMA
MU 445	CADEIRA EMPILHAVÉL 120 KG 1003 MS SYSTEM	23.05.14	PRISMA
MU 446	CADEIRA GIRATÓRIA 658 MS SYSTEM VENEZA	23.05.14	PRISMA
MU 447	ARQUIVO DE AÇO 4 GAVETAS PARA PASTA SUSPensa EM CHAPA	23.05.14	PRISMA
MU 448	VENTILADOR DE COLUNA OSCILANTE PREMIUM 60 CM	23.05.14	PRISMA
MU 449	MESA AUXILIAR SEM GAVEYEIRO A 74 CM X L 1,06 CM X 60 CM ALFAMOB GAMA	23.05.14	PRISMA
MU 450	GAVETEIRO DE MESA ALFAMOB LIGTH 15 MM	23.05.14	PRISMA
MU 451	BEBEDOURO ELETRÔNICO NEO MASTERFRIO 110 BRANCO GRANDE	23.05.14	PRISMA
MU 463	Mesa reta 40 MM 1200x600x740 castanho	08.12.16	UNITAID
MU 464	GAVETEIRO VOLANTE 03 GAVETAS 15MM VINHO	08.12.16	UNITAID
MU 465	Mesa de reunião méd. 2,00 x 1,00m.	08.12.16	UNITAID

Nada mais havendo a tratar, foi encerrada a reunião.

Rio de Janeiro, 11 de novembro de 2020.

Richard Guy Parker
Presidente da Assembleia

Veriano de Souza Terto Júnior
Secretário da Assembleia

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

Registro Civil de Pessoas Jurídicas

Comarca da Capital do Rio de Janeiro
Rua México, 148, 3º andar, Centro

CERTIFICO A AVERBAÇÃO NA MATRÍCULA, PROTOCOLO E DATA ABAIXO


Matr. 92514

202011231132121 14/12/2020

Selo: EDNC 32286 VAC

Consulte em <https://www3.tjrj.jus.br/sitepublico>

Verifique autenticidade em rcpj.com.br ou pelo QRCode ao lado


Rodolfo P. de Moraes
Oficial



CERTIDÃO
22/01/2021 EDNC 38371 DQY


9

AAA 19710188

PROCURAÇÃO ad judícia

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AIDS, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, constituída na forma da lei, registrada no CNPJ sob o nº 29.263.068/0001-45, com sede na Avenida Presidente Vargas, nº 446, 13º andar, Centro, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 20071-907, na pessoa de seu representante nos termos de seu Estatuto Social, por seu Diretor Vice-presidente **VERIANO DE SOUZA TERTO JÚNIOR**, brasileiro, solteiro, psicólogo, RG nº 06.677.516-4 emitido pelo IFP/RJ, e inscrito no CPF nº 667.972.337-04, e por seu Coordenador de projetos **JUAN CARLOS DE LA CONCEPCION RAXACH**, cubano, naturalizado brasileiro, solteiro, médico, RG nº 32.847.134-7 emitido pelo DETRAN/RJ, e inscrito no CPF nº 052.549.417-07, vem pelo presente instrumento outorgar procuração *ad judícia* à advogada **SUSANA RODRIGUES CAVALCANTI VAN DER PLOEG**, inscrita no CPF 013.497.154-63 e na **OAB/MG 181.599**, com escritório na Rua da Gamboa, 246, Santo Cristo, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 20220-325, concedendo-lhe poderes da cláusula *ad judícia et extra*, inclusive substabelecer com reserva de poderes, especificamente para apresentação de subsídio ao exame técnico e/ou processo administrativo de nulidade perante o INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial relacionado à patente de invenção **BR112020006783-0**.

Rio de Janeiro, 21 de fevereiro de 2024.



Veriano de Souza Terto Júnior
Diretor Vice-presidente da Abia



Juan Carlos de La Concepcion Raxach
Coordenador de projetos

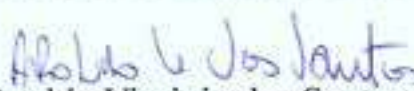
CERTIDÃO DE INTEIRO TEOR DE ATO ESPECÍFICO
REGISTRO CIVIL DE PESSOA JURÍDICA

CERTIFICO e dou fé que a presente **certidão de inteiro teor de ato específico** foi materializada em folhas devidamente autenticadas e numeradas de 412666 a 412698 com os números de segurança deste Oficial de Registro, e reproduz integralmente apenas o documento original com 32 páginas objeto do **REGISTRO Nº 675220/18**.

Fica expressamente ressalvado que o ato específico reproduzido na presente certidão está vinculado ao **registro primitivo nº 237636/92**, que até o dia anterior à expedição desta certidão sofreu **alteração** em razão da averbação, sendo a última **registrada sob nº 675223/18**, do que dou fé.

A presente certidão tem o mesmo valor probante que o documento original, conforme disposto no art. 217 do Código Civil e no art. 161 da Lei nº 6.015/1973.

São Paulo, 3 de setembro de 2018.

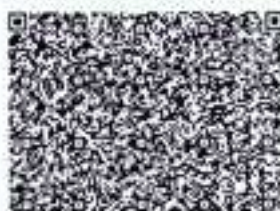

Aroldo Virginio dos Santos - Escrevente

Fabio da Silva Avelar - Substituto do Oficial

Emolumentos	Estado	Ipsesp	Registro Civil	Tribunal de Justiça
R\$ 123,62	R\$ 35,49	R\$ 24,12	R\$ 6,37	R\$ 8,38
Ministério Público	ISS	Condução	Outras Despesas	Total
R\$ 6,03	R\$ 2,59	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 206,60



Para verificar o conteúdo integral do
servicos.cdtsp.com.br/validarcertidao



Para verificar a autenticidade do
documento, acesse o site da
Corregedoria Geral da Justiça:
<https://selodigital.tjsp.jus.br>

Selo Digital

1134804CEED000003650BB185

00171168254212234



**4^o Oficial de Registro de Títulos e Documentos e
Civil de Pessoa Jurídica da Comarca de São Paulo**

Oficial de Registro: Robson de Alvarenga

Rua Quinze de Novembro, 251 - 5^o Andar - Centro

Tel.: (11) 37774040 - Email: contato@4rtd.com.br - Site: www.4rtd.com.br

**REGISTRO PARA FINS DE
PUBLICIDADE E EFICÁCIA CONTRA TERCEIROS**

Nº 675.220 de 28/08/2018

Certifico e dou fé que o documento em papel, foi apresentado em 13/08/2018, o qual foi protocolado sob nº 375.068, tendo sido registrado sob nº 675.220 e averbado à margem do registro nº 237636/92 no Livro de Registro A deste 4^o Oficial de Registro Civil de Pessoas Jurídicas da Comarca de São Paulo, na presente data.

Natureza:
ALTERAÇÃO DE ESTATUTO

São Paulo, 28 de agosto de 2018

Marco Aurélio Ribeiro
Substituto do Oficial

Este certificado é parte integrante e inseparável do registro do documento acima descrito.

Emolumentos	Estado	Ipesp	Registro Civil	Tribunal de Justiça
R\$ 215,06	R\$ 61,06	R\$ 41,92	R\$ 11,28	R\$ 14,73
Ministério Público	ISS	Condução	Outras Despesas	Total
R\$ 10,37	R\$ 4,50	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 358,92

<p>Para verificar o conteúdo integral do documento, acesse o site: servicos.cdtsa.com.br/validaregistro e informe a chave abaixo ou utilize um leitor de qrcode.</p> <p>00171165441718554</p>	<p>Para verificar a autenticidade do documento, acesse o site da Corregedoria Geral da Justiça: https://selodigital.tjsp.jus.br</p> <p>Selo Digital 1134804PJBC000002131DB18P</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

84/2018

CDT - Centro de Estudos de Títulos e Documentos de SP

237636/12 2

ILMO SR. OFICIAL DE REGISTRO CIVIL DE PESSOAS JURÍDICAS DA CAPITAL - SP

Nome do Representante Legal
Ronald Ferreira dos Santos

E-mail
info@fenafar.org.br

Telefone
(11) 32591-191

nacionalidade
brasileira

estado civil
casado

profissão
farmacêutico

portador do RG.
2039575

Inscrito no CPF.MF.
834.631.789-15

residente à
rua João de barro

número
124

complemento

bairro
canasvieiras

cidade
florianopolis

CEP
88054-620

UF
Santa Catarina ▾

representante legal da pessoa jurídica denominada:
federação nacional dos farmacêuticos

CNPJ*
00.679.357/0001-48

com sede à
rua br de itapetininga

número
255

complemento
cj 1105

Bairro
centro

Cidade
são paulo

CEP
01042-001

UF
São Paulo ▾

vem requerer, nos termos do art. 121 da Lei 6.015/73 e da Lei 10.406/02, o registro/averbação do
instrumento em anexo, juntando 03 vias de igual teor e forma.

nestes termos
pede deferimento

São Paulo, 13 de agosto ▾ de 2018


assinatura do representante legal

RECEBIDO
Pessoa Jurídica
2018
076220
PROTOCOLADO - MICROFILME

OBS.: (Para preenchimento do requerimento)

- 1- Não é necessário reconhecer firma no requerimento, se a assinatura estiver compatível;
- 2- Deve ser assinado pelo representante legal, conforme contrato ou estatuto;
- * Campo não obrigatório em caso de constituição.

PRENOTADO
4^o RCPJ/SP

**ATA DA ASSEMBLEIA CONGRESSUAL EXTRAORDINÁRIA DA FEDERAÇÃO
NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS - CNPJ 00.679.357/0001-48**

Ao 1º dia do mês de agosto de dois mil e dezoito, nas dependências do SESC Praia Formosa, localizado à Rodovia ES-010, Km 35 Norte, s/n, Santa Cruz, município de Aracruz/ES, CEP: 29199-548, às 19:00 horas, teve início o Congresso Extraordinário da FENAFAR, conforme previsto no Edital de Convocação publicado no Diário Oficial da União, em 15 de junho de 2018, Seção 3, fls. 205. Estiveram presentes 34 (trinta e quatro) delegados dos Sindicatos filiados à FENAFAR dos Estados do Ceará, Piauí, Maranhão, Acre, São Paulo, Goiás, Mato Grosso, Amapá, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, Minas Gerais, Sergipe, Espírito Santo, Roraima, Rio de Janeiro e Paraíba, conforme lista de presença anexa. Assumiu a presidência da Assembleia o presidente da FENAFAR, o farmacêutico Ronald Ferreira dos Santos, que convidou a mim, farmacêutica Maria Maruza Carlesso, Secretária Geral da Entidade, para secretariar os trabalhos. Lido o Edital de Convocação, são os seguintes os pontos de pauta: I - ALTERAÇÕES ESTATUTÁRIAS a seguir especificadas: 1. Inserção do endereço da sede social no atual art. 2º. 2. Adequação da redação do atual Artigo 12, Parágrafo primeiro, IV, a fim de excluir o termo "e posse". 3. Inclusão do inciso "VII" ao atual Artigo 26, com a seguinte redação: "VII - Dar posse à diretoria e conselho fiscal eleitos para o mandato consecutivo"; 4. Dar nova redação ao atual Artigo 26, I, para constar: "representar a FENAFAR em Juízo ou fora dele podendo delegar poderes a outro diretor, ou ainda, nomear mandatário por instrumento de procuração, se necessário for, para o desempenho de funções técnicas, burocráticas e ou administrativas da entidade"; 5. Dar nova redação ao atual Artigo 49, para constar: "A posse dos membros da Diretoria e do Conselho Fiscal ocorrerá na data do início do mandato para o qual foram eleitos". 6. Excluir do Estatuto o atual texto do parágrafo único do Artigo 49; 7. Criação de novos cargos de Diretoria com sua inserção no atual art. 23 e respectivas atribuições, e também, o modo de constituição e ocupação desses cargos e exercício do primeiro mandato. 8. Adequação dos atuais Arts. 12 a 15 do Estatuto ao Art. 54, V, da Lei 10.406/02 (Código Civil), para descrever o modo de constituição e funcionamento do Congresso. 9. Adequação textual de todos os dispositivos necessários e renumeração de artigos em conformidade com as alterações deliberadas consoante os objetos acima especificados. II - Outros assuntos de interesse geral.

28 AGO 2018 675220

REGISTRO DE TÍTULOS E DOCUMENTOS E CIVIL DE PESSOA JURÍDICA

RENOTADO
4º RCPJ/SP



Feitas essas colocações, o presidente passou a expor o fato constante do item "I" da pauta, lembrando que a necessidade de alterações já foi detectada em anteriores reuniões de diretoria da Entidade, tendo sido inclusive criada uma Comissão para estudo do estatuto. Assim, passou a expor a proposta de Reforma do Estatuto, conforme o texto do Edital acima reproduzido. Esclareceu também a necessidade de se ampliar a Diretoria da entidade em razão da ampliação de sua base e que haverá inclusão e previsão nas disposições transitórias.

Foram prestados os esclarecimentos e encaminhado para votação em plenário os seguintes termos para alteração do estatuto, inclusive a revogação do parágrafo único do Art. 49 e a ampliação da diretoria com a criação dos cargos de Primeiro Diretor de Relações Institucionais, Primeiro Diretor de Relações Internacionais, Primeiro Diretor de Organização Sindical e Primeiro Diretor de Assuntos Jurídicos, com as suas respectivas atribuições, o modo de constituição e ocupação desses cargos e exercício do primeiro mandato:

"Art. 2º - A Federação Nacional dos Farmacêuticos tem sua sede jurídica e administrativa em São Paulo/SP, à Rua Barão de Itapetininga, 255, 11º andar, Cj. 1105, Centro, CEP: 01055-900, e sua jurisdição em todo o território nacional, ficando a critério do Conselho de Representantes criar subsedes regionais e ou transferir a sede para a Capital Federal".

"Art. 12 - O Congresso do FENAFAR é o órgão máximo de deliberação da categoria farmacêutica, sendo composto por delegados eleitos na sua base e observadores convidados:

I - Cada entidade sindical filiada poderá se fazer representar por delegados e observadores, com igual direito a voz, cabendo somente aos delegados eleitos o direito a voto.

II - O número de delegados de cada entidade sindical filiada deverá ser proporcional ao número de farmacêuticos inscritos no Conselho Regional de Farmácia de sua base até 31 de dezembro do ano anterior ao CONGRESSO da FENAFAR, sendo garantido 5 (cinco) delegados para cada 2000 (dois mil) farmacêuticos inscritos no Conselho Regional de Farmácia respectivo, e, mais 1 (um) delegado para cada fração superior a 2000 (dois mil) farmacêuticos inscritos no Conselho Regional de Farmácia da sua base;

III - Cada entidade sindical filiada poderá eleger para o CONGRESSO da FENAFAR delegados suplentes na proporção de 20% (vinte por cento) do número máximo de delegados titulares;

IV - Não haverá restrição à quantidade de observadores por entidade sindical filiada.

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

[Assinatura]

[Assinatura]

2018
Pessoa Jurídica
CNPJ
01055-900



V - Os delegados deverão ser credenciados perante a secretaria do Congresso, ficando garantido ao delegado suplente sua inscrição no caso de não comparecimento ou impedimento do delegado titular;

Parágrafo primeiro (...):

(...)

IV- Eleição da Diretoria da FENAFAR e Conselho Fiscal, conforme normas estabelecidas no Regulamento Eleitoral".

*Art. 13 - (...)

§ 1º - O Congresso, que será dirigido pelo Presidente da FENAFAR, sendo substituído em seus impedimentos pelo Primeiro Vice-presidente e assim sucessivamente, observará as competências privativas definidas no Art. 12 deste Estatuto, não necessariamente na ordem que estão elencadas através de seus incisos, podendo ser dispostas de modo diverso, mediante aprovação na plenária de início do mesmo, salvo a eleição da Diretoria Executiva, Conselho Fiscal e Suplentes, que terão que obedecer a data e hora estipulados em edital designado para esse fim.

§ 2º - Durante os trabalhos eleitorais, o Congresso será presidido pelo Presidente da Comissão Eleitoral, sendo substituído em seus impedimentos pelo primeiro secretário da comissão eleitoral, e, no impedimento deste, pelo segundo secretário da comissão eleitoral.

§ 3º - Outras atividades pertinentes aos objetivos sociais da FENAFAR, tais como eventos sociais e culturais, palestras e debates, também poderão ocorrer no Congresso, conforme deliberado na plenária de início do mesmo".

*Art. 15 - (...)

§ 1º - A publicização do Edital que convoca o Congresso da FENAFAR será subscrita pelo Presidente da Federação e deverá conter a pauta, o local, o período e horário de sua realização, o qual será publicado no Diário Oficial da União com antecedência de 6 (seis) meses de sua realização;

§ 2º - Em caráter extraordinário a antecedência mínima será de 30 (trinta) dias;

§ 3º - O Congresso só poderá se instalar com a presença de delegações de no mínimo 50% (cinquenta por cento) das entidades filiadas em primeira convocação, ou, com o

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

[Assinatura]

28400
2018
Pessoa Jurídica
6752220



número de presentes em segunda convocação, devendo as deliberações do CONGRESSO da FENAFAR ser tomadas por maioria simples dos presentes.

*Art. 23 - A Diretoria é composta por membros efetivos e suplentes assim distribuídos:

(...)

XI - Primeiro Diretor de Relações Institucionais;

(...)

XIII - Primeiro Diretor de Relações Internacionais;

(...)

XV - Primeiro Diretor de Organização Sindical;

(...)

XIX - Primeiro Diretor de Assuntos Jurídicos;

(...)

*Art. 26 - Compete ao Presidente:

I - representar a FENAFAR em Juízo ou fora dele podendo delegar poderes a outro diretor, ou ainda, nomear mandatário por instrumento de procuração, se necessário for, para o desempenho de funções técnicas, burocráticas e ou administrativas da entidade;

(...)

VII - Dar posse à diretoria e conselho fiscal eleitos para o mandato consecutivo;

*Art. 34 A - Compete ao Primeiro Diretor de Relações Institucionais:

I - Auxiliar o Diretor Relações Institucionais em todas as suas atividades e para as quais for designado e substituí-lo em suas ausências*;

*Art. 35 A - Compete ao Primeiro Diretor de Relações Internacionais:

I - Auxiliar o Diretor Relações Internacionais em todas as suas atividades e para as quais for designado e substituí-lo em suas ausências*;

*Art. 36 A - Compete ao Primeiro Diretor de Organização Sindical:

I - Auxiliar o Diretor de Organização Sindical em todas as suas atividades e para as quais for designado e substituí-lo em suas ausências*;

*Art. 38 B Caberá ao Primeiro Diretor de Assuntos Jurídicos:

4º OFICIAL DE REGISTRO
DE TÍTULOS E DOCUMENTOS
E CIVIL DE PESSOA JURÍDICA
20 AGO 2016 17:52:20
PROT. 1.100.000.111.111

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

Quarlesso



I – Auxiliar o Diretor de Assuntos Jurídicos em todas as suas atividades e para as quais for designado e substituí-lo em suas ausências”;

“Art. 49 - A posse dos membros da Diretoria e do Conselho Fiscal ocorrerá na data do início do mandato para o qual foram eleitos”;

“DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS

Art. 1º - Excepcionalmente o primeiro mandato para os cargos de Primeiro Diretor de Relações Institucionais, Primeiro Diretor de Relações Internacionais, Primeiro Diretor de Organização Sindical e Primeiro Diretor de Assuntos Jurídicos será exercido por Diretores indicados pela Plenária do 9º Congresso da FENAFAR, convocado para os dias 02, 03 e 04 de agosto de 2018, em Aracruz/ES, e aprovados pela mesma, vindo a ser empossados na primeira reunião do Conselho de Representantes que ocorrer após o registro deste estatuto no órgão competente, com término do mandato coincidente com o da Diretoria eleita durante o referido Congresso”.

Submetida em plenário para votação a proposta de alteração do Estatuto, restou aprovada por unanimidade dos presentes, não havendo voto contrário nem abstenções. A plenária também autoriza que se proceda a consolidação e renumeração do estatuto, bem como a dar redação às disposições transitórias para incluir o que restou aprovado no item “I” da pauta. Passado para segundo da pauta, “II - Outros assuntos de interesse geral”, o Presidente esclarece que o Conselho de Representantes foi procurado em caráter de urgência pela Comissão organizadora do 9º Congresso da Fenafar e pela Presidente da Comissão Eleitoral a farmacêutica Fabíola Cristiane de Macêdo Mota que informaram a ausência dos seguintes membros da Comissão Eleitoral: Jose Vilmore Junior; Albano do Valle Verona; Gilmar Cesar Sousa de Carvalho que não conseguiram se fazer presentes no 9º Congresso da Fenafar e a renúncia de Andre Nunes Cavalcante, e que para o prosseguimento dos trabalhos eleitorais existe a necessidade de recomposição de ao menos dois nomes para integrarem a referida Comissão Eleitoral. Informou também que o Conselho de Representantes aprovou a indicação das farmacêuticas Ratsa Ferraz Aguiar e Ernestina Rocha de Sousa e Silva para essa recomposição e assim integrarem a Comissão Eleitoral juntamente com as farmacêuticas Fernanda Mazzini e Fabíola Cristiane de Macêdo Mota, membros da Comissão Eleitoral ora presentes, com a finalidade de dar sequência nos trabalhos eleitorais. Após alguns esclarecimentos, restou deliberada a ratificação dos citados atos do Conselho de Representantes, o que restou aprovado por unanimidade dos presentes.



E, não havendo mais nada a tratar, a reunião foi encerrada, cabendo a mim Maria Maruza Carlesso, Secretária Geral lavrar esta ata que também contará com a assinatura do Presidente Ronald Ferreira dos Santos.

Aracruz, 1º de agosto de 2018.

Maria Maruza Carlesso
Maria Maruza Carlesso
Secretaria Geral

Ronald Ferreira dos Santos
Presidente



PROFESSIONAL SERVICES
28 AUG 2015 075220

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

ESTATUTO DA FEDERAÇÃO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

CAPÍTULO I

DA ENTIDADE, SEUS FINS, SEDE E DURAÇÃO

Art. 1º - A Federação Nacional dos Farmacêuticos, entidade Sindical de 2º grau, também denominada FENAFAR, fundada em 25 de outubro de 1974 e reconhecida pela Carta Sindical outorgada pelo Ministério do Trabalho em 1 de outubro de 1981 (Mtb - 11.448/75, Mtb - 318-408/80), é uma entidade autônoma, de natureza civil, sem fins lucrativos, desvinculada do Estado e de duração indeterminada, que representa o conjunto dos trabalhadores da categoria dos Farmacêuticos, independentemente das suas convicções políticas, partidárias e religiosas.

Art. 2º - A Federação Nacional dos Farmacêuticos tem sua sede jurídica e administrativa em São Paulo/SP, à Rua Barão de Itapetininga, 255, 11º andar, Cj. 1105, Centro, CEP: 01055-900, e sua jurisdição em todo o território nacional, ficando a critério do Conselho de Representantes criar subseções regionais e ou transferir a sede para a Capital Federal.

Art. 3º - A Federação Nacional dos Farmacêuticos tem por finalidades precípua a união, a defesa de direitos e interesses da categoria e a assistência a seus Sindicatos filiados,

Art. 4º - A Federação Nacional dos Farmacêuticos tem por objetivos precípuos:

- I - Congregar e representar os sindicatos farmacêuticos e seus filiados em todo o País;
- II - Expressar as reivindicações e lutas dos Farmacêuticos nos planos educacional, econômico, social, cultural e político;
- III - Defender condições adequadas para o bom desempenho do trabalho do profissional Farmacêutico, condizentes com sua formação superior;
- IV - Incentivar a participação dos filiados nas reuniões, congressos e demais atividades inerentes à Entidade;
- V - Fortalecer e estimular a organização da categoria, respeitando sua autonomia, nos limites deste Estatuto;
- VI - Coordenar e unificar o movimento dos Farmacêuticos nas iniciativas de alcance nacional, respeitando as dinâmicas regionais e setoriais;
- VII - Buscar a Integração com movimentos e entidades nacionais e internacionais dos Farmacêuticos, dos trabalhadores em geral e de outros setores, na luta pela democracia e pelos interesses do povo brasileiro;
- VIII - Defender a saúde enquanto bem público, conceituada nos termos da Constituição Federal e garantida mediante políticas sociais de alimentação, habitação, moradia, acesso e posse da terra, visando assegurar através de sua promoção e proteção o exercício pleno da cidadania;

RECEBIDO
PESQUISA JURÍDICA
28/02/2024 07:52:20
PROF. DR. ROSSO & ASSOCIADOS

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

Robson de Alvarenga

IX - Defender o direito à assistência farmacêutica entendida como o conjunto de atividades e pesquisa, produção, distribuição, armazenamento e dispensação, que garanta o acesso qualitativo e quantitativo da população ao medicamento, assim como a sua farmacovigilância e farmacoepidemiologia;

X - Celebrar convênios com entidades sindicais, órgãos públicos ou privados, com vistas à integração de recursos de esforços, visando a execução dos objetivos expressos neste estatuto;

XI - Prestar assistência jurídica, celebrar dissídios e assinar acordos coletivos de trabalho nas unidades federativas onde não houver Sindicato;

XII - Promover ações de defesa e proteção ao meio ambiente, ao consumidor, à ordem econômica, ao patrimônio artístico, estético, histórico, turístico e paisagístico;

XIII - Promover e organizar estudos, pesquisas, seminários, congressos, palestras, cursos profissionalizantes de qualificação e requalificação profissional, isoladamente ou em convênio com outras entidades da categoria, órgãos governamentais e não governamentais, universidades e demais segmentos da sociedade a fim de:

a - colaborar com a atualização dos conhecimentos dos profissionais sobre temas inerentes às ciências farmacêuticas e demais áreas da saúde;

b - colaborar com o estudo e solução dos problemas que se relacionem direta ou indiretamente com a categoria e o profissional farmacêutico;

c - colaborar com a conscientização e conhecimento dos profissionais sobre o conjunto dos projetos políticos, econômicos, sociais e culturais existentes;

d - colaborar com estudos sobre as relações de trabalho, especialmente as questões sindicais e trabalhistas;

Art. 5º - Constituem prerrogativas e deveres da Federação Nacional dos Farmacêuticos de acordo com este Estatuto:

I - Representar perante as autoridades administrativas e judiciárias os interesses gerais da categoria e os interesses de seus filiados.

II - Estabelecer contribuições financeiras para todos os filiados de acordo com as decisões tomadas no CONGRESSO DA FEDERAÇÃO NACIONAL DOS FARMACEUTICOS, denominado CONGRESSO DA FENAFAR e ou CONSELHO DE REPRESENTANTES.

CAPÍTULO II

DOS FILIADOS, SEUS DIREITOS E DEVERES

Art. 6º - A todo Sindicato de Farmacêutico no Território Nacional, satisfazendo as exigências da legislação em vigor e do presente Estatuto, assiste o direito de filiar-se à FENAFAR.

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

Robson de Alvarenga

REGISTRO
Pessoa Jurídica
28400 075220

Art. 7º - Para filiar-se à FENAFAR, o sindicato encaminhará a solicitação à diretoria da Federação, acompanhada de ata de assembleia, carta sindical ou registro do Estatuto da entidade em cartório, número de associados inscritos, nominata da direção mencionando o

respectivo período de mandato.

Art. 8º - Até 30 (trinta) dias após o recebimento do pedido de filiação, a diretoria da FENAFAR aprovará sua filiação de acordo com os requisitos do art. 7º.

Art. 9º - A desfiliação de um sindicato da FENAFAR se dará por deliberação de sua assembleia geral, lavrada em ata própria, na forma que dispuser o respectivo estatuto, não cabendo à Diretoria da FENAFAR o julgamento de mérito da petição e vigorará a partir da entrada da comunicação na secretaria da Federação, contra recibo.

Art. 10 - São direitos dos sindicatos filiados:

I - gozar dos direitos oferecidos pela FENAFAR;

II - solicitar e receber da diretoria da FENAFAR, do Conselho de Representantes e do Congresso da FENAFAR as medidas que julgar necessárias para defender seus interesses e de seus associados. Incluem-se aqui prestação de ajuda material, financeira, jurídica e social, quando for o caso, e o apoio as suas iniciativas e reivindicações inclusive promovendo a solidariedade nacional e internacional da categoria, desde que não contrarie deliberação adotada pelo Congresso da FENAFAR e pelo Conselho de Representantes, ou este estatuto;

III - desfilar-se da FENAFAR, obedecida as exigências do Art. 9º;

IV - participar de todas as atividades e instancias decisórias da FENAFAR nos termos deste estatuto;

V - ser informado regularmente das decisões adotadas pela entidade, assim como das atividades desenvolvidas e programadas;

VI - recorrer de decisões à instância superior, na forma deste Estatuto;

VII - votar e ser votado através de seus representantes e delegados nos organismos da entidade, na forma deste estatuto;

Art. 11 - São deveres dos Sindicatos filiados:

I- prestigiar a FENAFAR por todos os meios ao seu alcance, cumprindo e fazendo cumprir este estatuto, acatando as deliberações dos Congressos da FENAFAR e de seu Conselho de Representantes, zelando pela unificação do movimento sindical dos farmacêuticos e dos trabalhadores em geral;

II - participar do Conselho de Representantes da FENAFAR, por Intermédio de seus delegados, através de intercâmbio constante e permanente, comparecendo às plenárias e reuniões para as quais for convocado;

PROTÓCOLO DE REGISTRO

20/02/2024

26/11

076220

REGISTRO DE TÍTULOS E DOCUMENTOS

076220

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

III - executor em sua base territorial, os planos de trabalho conjunto propostos e aprovados pelo plenário do Conselho de Representantes da FENAFAR ou Congresso de caráter nacional da categoria, procurando também entrosar-se com a Federação e os demais sindicatos filiados, nos planos de âmbito regional;

IV - recolher à FENAFAR a anuidade de filiado, conforme deliberação, valor e prazo definido pelo Congresso da FENAFAR e/ou Conselho de Representantes;

V - informar anualmente à FENAFAR os nomes e endereços profissionais e residenciais de seus delegados representantes, coordenadores e presidentes;

VI - manter atualizado o cadastro dos farmacêuticos em sua base e repassá-lo à FENAFAR;

VII - informar a federação sobre suas atividades, eleições e deliberações de suas instâncias;

CAPÍTULO III

DO CONGRESSO DA FEDERAÇÃO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

Art. 12 - O Congresso do FENAFAR é o órgão máximo de deliberação da categoria farmacêutica, sendo composto por delegados eleitos na sua base e observadores convidados:

I - Cada entidade sindical filiada poderá se fazer representar por delegados e observadores, com igual direito a voz, cabendo somente aos delegados eleitos o direito a voto.

II - O número de delegados de cada entidade sindical filiada deverá ser proporcional ao número de farmacêuticos inscritos no Conselho Regional de Farmácia de sua base até 31 de dezembro do ano anterior ao CONGRESSO da FENAFAR, sendo garantido 5 (cinco) delegados para cada 2000 (dois mil) farmacêuticos inscritos no Conselho Regional de Farmácia respectivo, e, mais 1 (um) delegado para cada fração superior a 2000 (dois mil) farmacêuticos inscritos no Conselho Regional de Farmácia da sua base;

III - Cada entidade sindical filiada poderá eleger para o CONGRESSO da FENAFAR delegados suplentes na proporção de 20% (vinte por cento) do número máximo de delegados titulares;

IV - Não haverá restrição à quantidade de observadores por entidade sindical filiada.

V - Os delegados deverão ser credenciados perante a secretaria do Congresso, ficando garantido ao delegado suplente sua inscrição no caso de não comparecimento ou impedimento do delegado titular;

Parágrafo primeiro - o Congresso da FENAFAR delibera sobre:

PROTEÇÃO MICROFILME

2040015373

2018

0752220

PERSONAS JURÍDICAS

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

I- Alterações deste Estatuto: ✓

II - A linha política e organizativa da Entidade:

III - Os planos de ação sindical e de luta para os trabalhadores representados considerando a situação político, social e econômico do país;

IV- Eleição da Diretoria da FENAFAR e Conselho Fiscal, conforme normas estabelecidas no Regulamento Eleitoral.

Parágrafo segundo: é dever do Congresso da FENAFAR promover a solidariedade nacional e internacional da classe trabalhadora;

Art. 13 - O regimento interno do Congresso deverá ser elaborado por uma comissão designada pelo Conselho de Representantes e aprovado na plenária de início do mesmo.

§ 1º- O Congresso, que será dirigido pelo Presidente da FENAFAR, sendo substituído em seus impedimentos pelo Primeiro Vice-presidente e assim sucessivamente, observará as competências privativas definidas no Art. 12 deste Estatuto, não necessariamente na ordem que estão elencadas através de seus incisos, podendo ser dispostas de modo diverso, mediante aprovação na plenária de início do mesmo, salvo a eleição da Diretoria Executiva, Conselho Fiscal e Suplentes, que terão que obedecer a data e hora estipulados em edital designado para esse fim.

§ 2º - Durante os trabalhos eleitorais, o Congresso será presidido pelo Presidente da Comissão Eleitoral, sendo substituído em seus impedimentos pelo primeiro secretário da comissão eleitoral, e, no impedimento deste, pelo segundo secretário da comissão eleitoral.

§ 3º - Outras atividades pertinentes aos objetivos sociais da FENAFAR, tais como eventos sociais e culturais, palestras e debates, também poderão ocorrer no Congresso, conforme deliberado na plenária de início do mesmo.

Art. 14 - A pauta e data do Congresso serão definidas pelo Conselho de Representantes da FENAFAR que designará uma comissão organizadora para auxiliar a diretoria nos encaminhamentos necessários.

Art. 15 - O Congresso reunir-se-á ordinariamente trienalmente, ou em caráter extraordinário quando convocado por dois terços dos membros do Conselho de Representantes.

§ 1º - A publicação do Edital que convoca o Congresso da FENAFAR será subscrita pelo Presidente da Federação e deverá conter a pauta, o local, o período e horário de sua realização, o qual será publicado no Diário Oficial da União com antecedência de 6 (seis) meses de sua realização;

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

Robson de Alvarenga

§ 2º - Em caráter extraordinário a antecedência mínima será de 30 (trinta) dias;

§ 3º - O Congresso só poderá se instalar com a presença de delegações de no mínimo 50% (cinquenta por cento) das entidades filiadas em primeira convocação, ou, com o número de presentes em segunda convocação, devendo as deliberações do CONGRESSO da FENAFAR ser tomadas por maioria simples dos presentes.

CAPITULO IV

DO CONSELHO DE REPRESENTANTES DA FEDERAÇÃO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

Art. 16 - O Conselho de Representantes da Federação Nacional dos Farmacêuticos é a segunda instância deliberativa.

Parágrafo único - O Conselho de Representantes (CR) é composto por um representante de cada sindicato filiado conforme seu estatuto.

Art. 17 - São atribuições do Conselho de Representantes:

- I - Implantar e cumprir as deliberações do Congresso;
- II - Regulamentar, quando necessário, as deliberações do Congresso;
- III - Examinar e apresentar parecer ao Congresso dos relatórios financeiros, prestações de contas e previsões orçamentárias apresentadas pela Diretoria.
- IV - Decidir sobre os recursos interpostos às decisões da Diretoria;
- V - Convocar o Congresso, com antecedência mínima de 6 meses de sua realização, definindo a data e temário do mesmo;
- VI - Aplicar penalidades de suspensão aos filiadas da FENAFAR;
- VII - As penalidades serão aplicadas quando o filiado se contrapor às normas e objetivos deste estatuto, bem como às deliberações do Conselho de Representantes e de seu Congresso;
- VIII - Propor a criação de comissões ou grupos de trabalho permanentes ou temporários, sobre questões de interesse da categoria e da população em geral, indicando seus componentes;
- IX - Alterar o valor e forma da cobrança da anuidade de seus filiados, definida na última reunião anual do Conselho de Representantes para o próximo exercício;
- X - Elaborar o Regulamento Eleitoral da Federação Nacional dos Farmacêuticos, eleger uma Comissão eleitoral, que é responsável pelo processo eleitoral de acordo com o previsto neste estatuto.
- XI - Aprovar alterações aditivas e complementares ao Estatuto Social, desde que não contrariem as deliberações do Congresso ou qualquer dispositivo deste estatuto.

PROTOCOLADO E REGISTRO

28460202
2018
6762220

PROTOCOLADO E REGISTRO

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

Robson de Alvarenga

Parágrafo único: A deliberação da proposta depende do apoio de maioria absoluta de seus membros, devendo ser aprovado por 2/3 dos presentes, em reunião convocada especialmente para este fim.

CAPITULO V

DO CONSELHO FISCAL DA FEDERAÇÃO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

Art. 18 - O Conselho Fiscal da FENAFAR será composto por três farmacêuticos efetivos e três suplentes eleitos na forma prevista no Art. 12, com mandato coincidente ao da diretoria.

Art. 19 - Compete ao Conselho Fiscal:

I - dar parecer sobre o orçamento do FENAFAR para o exercício financeiro.

II - opinar sobre as despesas extraordinárias, sobre os balancetes mensais e sobre o balanço anual.

III - reunir-se semestralmente coincidindo com a realização da reunião do Conselho de Representantes;

IV - dar parecer sobre o balanço do exercício financeiro.

V - examinar e apresentar parecer sobre os relatórios financeiros, prestação de contas e previsões orçamentárias apresentadas pela diretoria.

CAPITULO VI

DA DIRETORIA DA FEDERAÇÃO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

Art. 20 - A Diretoria é o órgão executivo da FENAFAR.

Art. 21 - A Diretoria, coletivamente compete:

I - Representar a Entidade e defender os interesses da categoria perante os poderes públicos, empresas estatais e privadas, fundações e autarquias podendo a diretoria nomear mandatários por procuração, de acordo com o inciso I do artigo 5º;

II - Cumprir e fazer cumprir este estatuto, os regimentos e as normas administrativas da FENAFAR, bem como as decisões do Congresso da FENAFAR e do Conselho de Representantes;

III - Gerir o patrimônio, garantindo sua utilização para cumprimento deste estatuto e das deliberações do Congresso e do Conselho de Representantes;

IV - Organizar os serviços administrativos internos da FENAFAR;

V - Elaborar relatórios financeiros, prestações de contas e previsão orçamentária anuais da FENAFAR, remetendo ao Conselho Fiscal;

VI - Convocar as reuniões ordinárias e extraordinárias do Conselho de Representantes;

PROCTO - MICROFILME
2018
28.02.2018
Pessoa Jurídica
676220

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

Robson de Alvarenga

VII - Constituir comissões, coordenações e grupos de trabalho permanente e temporários sobre quaisquer assuntos, indicando seus componentes;

VIII - Remeter à reunião do Conselho de Representantes, parecer do pedido de filiação do Sindicato, como disposto no Artigo 7º;

Art. 22 - O mandato da Diretoria será de 3 (três) anos, eleita pelo Congresso da FENAFAR.

Parágrafo único: serão permitidas reeleições de qualquer membro da diretoria a qualquer cargo.

Art. 23 - A Diretoria é composta por membros efetivos e suplentes assim distribuídos:

I - Presidente;

II - Primeiro Vice-Presidente;

III - Segundo Vice-Presidente;

IV - Secretário Geral;

V - Primeiro Secretário;

VI - Tesoureiro Geral;

VII - Primeiro Tesoureiro;

VIII - Diretoria de Comunicação;

IX - Diretoria de Formação Sindical;

X - Diretoria de Relações Institucionais;

XI - Primeiro Diretor de Relações Institucionais;

XII - Diretoria de Relações Internacionais;

XIII - Primeiro Diretor de Relações Internacionais;

XIV - Diretoria de Organização Sindical;

XV - Primeiro Diretor de Organização Sindical;

XVI - Diretoria da Mulher;

XVII - Diretoria de Educação;

XVIII - Diretoria de Assuntos Jurídicos;

XIX - Primeiro Diretor de Assuntos Jurídicos;

XX - Diretoria de Saúde e Segurança do Trabalho;

XXI - Diretoria de Relações Trabalhistas;



PRENOTADO
4º RCPJ/SP

XXII – Diretoria de Juventude e Direitos Humanos;

XXIII – Diretoria da Região Norte;

XXIV – Diretoria da Região Nordeste;

XXV – Diretoria da Região Centro-Oeste;

XXVI – Diretoria da Região Sudeste;

XXVII – Diretoria da Região Sul;

Parágrafo primeiro - os suplentes para a Diretoria serão em número de 7 (sete);

Parágrafo segundo - é vedada a acumulação de cargos na Diretoria;

Parágrafo terceiro - os suplentes poderão assumir outras funções pela diretoria e/ou Conselho da FENAFAR.

Parágrafo quarto - Os diretores devem participar e representar a entidade nas atividades que tenham sido convidados, sempre se orientando nos princípios da unidade dos trabalhadores e do fortalecimento das entidades sindicais.

Art. 24 - A Diretoria se reúne:

I- Ordinariamente, duas vezes ao ano;

II - Extraordinariamente, quando convocada pelo presidente ou por 1/3 (um terço) de seus membros, em data e local fixados.

Art. 25 - As deliberações da Diretoria são adotadas por maioria simples de votos.

Art. 26 - Compete ao Presidente:

I- representar a FENAFAR em Juízo ou fora dele podendo delegar poderes a outro diretor, ou ainda, nomear mandatário por instrumento de procuração, se necessário for, para o desempenho de funções técnicas, burocráticas e ou administrativas da entidade;

II - Abrir, instalar e presidir o Congresso, o Conselho de Representantes e as reuniões da Diretoria;

III - Convocar as eleições para a nova Diretoria de acordo com o previsto no Artigo 41;

IV Abrir, rubricar e encerrar os livros do FENAFAR;

V - Assinar a correspondência oficial da FENAFAR e, juntamente com o Secretário Geral, toda correspondência que estabeleça quaisquer obrigações para a FENAFAR;

VI - Movimentar com o tesoureiro em exercício as contas da FENAFAR;

VII - Dar posse à diretoria e conselho fiscal eleitos para o mandato consecutivo;

Art. 27 - Compete aos Vice-Presidentes:

Guaruleso

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

[Assinatura]

28/02/2024
2018
675220
Pessoa Jurídica
2018

I - Auxiliar o Presidente em todas as suas atividades e para os quais forem designados;

II - Executar todas as atribuições que lhes forem outorgadas pela Diretoria;

Parágrafo primeiro: além das funções atribuídas pelo artigo 27, incisos I e II, será de responsabilidade do segundo Vice-presidente assumir os assuntos de ordem parlamentar;

Parágrafo segundo: no caso de afastamento definitivo, vacância e impedimento do Presidente, assume o 1º Vice-presidente a presidência, o 2º Vice-presidente assume a 1ª Vice-presidência, e o 1º suplente assume a Vice-presidência.

Art. 28 - Compete ao Secretário Geral:

I - Ter sob sua guarda e responsabilidade o arquivo da Secretaria;

II - Secretariar as reuniões da Diretoria e do Conselho de Representantes;

III - Encarregar-se do expediente e da correspondência da FENAFAR;

Art. 29 - Compete ao Primeiro Secretário, além de assumir a Secretaria Geral, no caso de falta e/ou impedimento do Secretário Geral, cooperar em todas as atividades inerentes ao cargo;

Parágrafo único: no caso de vacância, impedimento ou afastamento definitivo do Secretário geral, compete ao Primeiro Secretário assumir a Secretaria Geral e ao suplente assumir a Primeira Secretaria.

Art. 30 Compete ao Tesoureiro Geral:

I - Ter sob sua responsabilidade e guarda os bens e valores da FENAFAR.

II - Ser responsável pelos recebimentos e pagamentos das despesas.

III - Assinar, com o presidente, os cheques para pagamentos em geral.

IV - Movimentar, com o Presidente, as contas bancárias da FENAFAR.

V - Organizar o balancete semestral e o balanço anual.

Parágrafo único - caso o Tesoureiro se afaste definitivamente, deverá apresentar o balanço ao Presidente dentro de 30 (trinta) dias após seu afastamento;

Art. 31 - Compete ao Primeiro Tesoureiro assumir a Tesouraria geral, no caso de falta e/ou impedimento do Tesoureiro geral e cooperar em todas as atividades inerentes ao cargo.

Parágrafo único: No caso de vacância, impedimento ou afastamento definitivo do Tesoureiro Geral, compete ao Primeiro Tesoureiro assumir a Tesouraria Geral e o suplente assumir a Primeira Tesouraria;

Art. 32 - Compete ao Diretor de Comunicação:

PRECATORIO
4º RCPJ/SP

28/02/2019 07:52:20
SECRETARIA JURIDICA
SECRETARIA JURIDICA

- I - Promover a divulgação das ações junto aos sindicatos, a categoria e a sociedade;
- II - Desenvolver e acompanhar as campanhas publicitárias definidas pelos órgãos de deliberação da FENAFAR;
- III - Ter sob sua responsabilidade os setores de imprensa, comunicação, publicidade, biblioteca e centro de memória;
- IV - Manter a publicação e divulgação do "Boletim da FENAFAR".

Parágrafo único - No caso de afastamento do diretor de comunicação, compete ao suplente assumir e cumprir o restante do mandato.

Art. 33 - Compete ao Diretor de Formação Sindical:

- I - Implementar o departamento de formação sindical;
- II - Propor, organizar e coordenar, em conjunto com o Diretor Intersindical, a realização de seminários, cursos, palestras, encontros de área, dentro dos interesses da categoria e dos trabalhadores em geral, com base nos princípios fixados por este estatuto;
- III - Formar dirigentes, representantes sindicais, organizando cursos e seminários de formação sindical e capacitação política;
- IV - Elaborar e submeter à apreciação e deliberação do Conselho de Representantes, na última reunião anual o plano de formação sindical a ser executado no exercício seguinte;

Parágrafo único - No caso de afastamento do diretor de formação sindical, compete ao suplente assumir e cumprir o resto do mandato.

Art. 34 - Compete à Diretoria de Relações Institucionais:

- I - Planejar, propor e executar as políticas e projetos de relações institucionais da FENAFAR visando o estreitamento das relações institucionais com entidades de representação sindical e de trabalhadores, de associações, fundações, organismos não governamentais, órgãos e poderes governamentais do Brasil e organizações da sociedade civil em geral, especialmente com as entidades farmacêuticas;

Art. 34 A - Compete ao Primeiro Diretor de Relações Institucionais:

- I - Auxiliar o Diretor Relações Institucionais em todas as suas atividades e para as quais for designado e substituí-lo em suas ausências;

Art. 35 - Compete à Diretoria de Relações Internacionais:

- I - Planejar e propor atividades que promovam e incrementem as relações internacionais da FENAFAR com as demais entidades sindicais e de trabalhadores das nações estrangeiras, associações internacionais de trabalhadores, entidades congêneres da sociedade civil dos diversos povos do mundo, especialmente com as entidades farmacêuticas bem como com governos e representações diplomáticas.

28/05/2024
20h
076220

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

Carvalho

II- Promover a interação sindical, cultural, política e social com as entidades acima nominadas;

III- Executar as políticas e projetos de Relações Internacionais da FENAFAR;

Art. 35 A – Compete ao Primeiro Diretor de Relações Internacionais:

I – Auxiliar o Diretor Relações Internacionais em todas as suas atividades e para as quais for designado e substituí-lo em suas ausências;

Art. 36 - Compete à Diretoria de Organização Sindical ✓

I - Planejar as ações e promover o debate permanente e pontual dos diversos aspectos que envolvem a organização sindical dos trabalhadores no Brasil;

II- Acompanhar todos os debates e discussões legislativas sobre a Organização Sindical;

III - Ter e dispor à Diretoria e à categoria todas as informações referentes ao tema Organização Sindical;

IV - Fomentar, no âmbito da categoria o debate de questões específicas da organização sindical farmacêutica.

Art. 36 A – Compete ao Primeiro Diretor de Organização Sindical: ✓

I – Auxiliar o Diretor de Organização Sindical em todas as suas atividades e para as quais for designado e substituí-lo em suas ausências;

Art. 37- Compete à Diretoria da Mulher: ✓

I - Planejar e executar as ações e atividades que promovam o debate, a conscientização e o avanço das questões de gênero no meio sindical e da categoria;

II - Propor a realização de estudos, pesquisas e projetos que tenham por finalidade promover a emancipação social, política, econômica e profissional da mulher;

III - Promover a luta permanente pelas conquistas e pela melhoria das condições de vida, trabalho e saúde da mulher;

Art. 38 - Compete à Diretoria de Educação: ✓

I – Planejar, propor e coordenar a execução das ações da FENAFAR relacionadas à Educação, em especial à educação farmacêutica;

II - Estabelecer e coordenar as relações e interfaces da Fenafar com as demais instituições e organismos, nacionais e internacionais, no campo da educação farmacêutica, participando das atividades relacionadas;

III - Contribuir para a construção e implementação da política pública de educação, como representação formal da categoria farmacêutica;

Art. 38 A – Caberá ao Diretor de Assuntos Jurídicos:

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

28/02/2024

07:22:20

REGISTRO DE TÍTULOS E DOCUMENTOS
E CIVIL DE PESSOA JURÍDICA

Quarlesso

I - Coordenar a elaboração de Assuntos Jurídicos e ter sob seu comando a responsabilidade das tarefas desenvolvidas pelo setor jurídico da Federação e outros correlatos;

Art. 38 B - Caberá ao Primeiro Diretor de Assuntos Jurídicos: ✓

I - Auxiliar o Diretor de Assuntos Jurídicos em todas as suas atividades e para as quais for designado e substituí-lo em suas ausências;

Art. 38 C- Caberá ao Diretor de Saúde e Segurança do Trabalho:

I - Promover estudos, pesquisas e seminários visando a melhoria das condições de vida, de trabalho e relacionadas ao ambiente do trabalho;

Art. 38 D- Caberá ao Diretor de Relações Trabalhistas: ✓

I - Promover estudos e pesquisas relacionadas a legislação trabalhista aplicáveis à categoria;

II - Promover estudos, pesquisas e seminários relacionados às reivindicações da categoria em negociações coletivas;

Art. 38 E - Caberá ao Diretor de Juventude e Direitos Humanos: ✓

I - Promover atividades e eventos culturais como seminários, palestras, programações artísticas, etc. de interesse dos jovens farmacêuticos;

II - Coletar, sistematizar e processar dados de interesse da categoria, elaborando análises sobre as relações de trabalho envolvendo os jovens farmacêuticos;

Art. 38 F - Caberá às Diretorias Regionais: ✓

I - exercer juntamente com os demais membros da Diretoria a representação política e institucional da Fenafar dentro da respectiva área regional;

II - apresentar e desenvolver um planejamento regional no sentido de promover a capilaridade e efetivar maior presença federativa nos respectivos estados;

III - apresentar aos demais Diretores planos e propostas de ampliação e fortalecimento da base e da representatividade da Federação;

Art. 39 - Qualquer membro da Diretoria poderá ser destituído em Congresso, convocado para este fim, sendo que o mesmo se aplica a Diretoria coletivamente;

Parágrafo primeiro: Fica garantido o direito de ampla defesa às partes;

Parágrafo segundo: No caso de destituição de metade mais um dos membros da Diretoria, efetivos e suplentes, o Congresso deverá eleger uma diretoria provisória que promoverá novas eleições congressuais no prazo de até 180 dias.

Parágrafo terceiro: O diretor que for destituído ficará impedido de se candidatar pelo período correspondente a dois mandatos seguintes ao da sua destituição, não considerado o tempo da diretoria provisória.

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

Guarino

CAPÍTULO VII

DO CONSELHO CONSULTIVO

Artigo 40 - O Conselho Consultivo é um órgão permanente e de auxílio aos órgãos deliberativo e executivo da Federação Nacional dos Farmacêuticos, composto por profissionais farmacêuticos, cabendo a ele, quando solicitado, se pronunciar emitindo pareceres, estudos e reflexões, com a finalidade de aconselhamento, consultar orientação à Diretoria da Fenafar sobre os temas de relevância nacional e que possam representar grande interesse ao exercício profissional e aos rumos que serão adotados pela entidade, respeitadas as atribuições de seus órgãos deliberativos;

Parágrafo primeiro - O Presidente do Conselho Consultivo será eleito na Plenária da Assembleia estatutária do Congresso da Fenafar que deliberar a sua criação, sendo que os demais membros serão indicados Executiva após consulta aos sindicatos de base e aprovados pelo Conselho de Representantes;

Parágrafo segundo - O Conselho de Representantes deverá regulamentar a composição, critérios de participação, o funcionamento e atribuições do Conselho Consultivo;

Parágrafo terceiro - O Conselho Consultivo, quando solicitado pela Diretoria, se reunirá junto com uma das Reuniões do Conselho de Representantes da Fenafar;

Parágrafo quarto - Em caso de desistência, saída ou afastamento de quaisquer membros do Conselho Consultivo, a vacância será recomposta na primeira reunião posterior do Conselho de Representantes, por proposta da Diretoria Executiva.

CAPÍTULO VIII

DAS ELEIÇÕES

Art. 41 - A eleição da Diretoria é convocada para o mês de agosto, pelo Presidente em exercício com pelo menos 90 (noventa) dias de antecedência ressalvando o disposto no parágrafo segundo do Artigo 39:

Parágrafo primeiro: A diretoria da FENAFAR, bem como seus suplentes serão eleitos pelo Congresso da FENAFAR;

Parágrafo segundo: A eleição dar-se-á pelo voto direto dos Delegados, conforme o regulamento eleitoral e regimento interno do Congresso.

Parágrafo terceiro: Não sendo convocada a eleição nos prazos previstos neste artigo, cabe ao Conselho de Representantes convocá-la no máximo 30 (trinta) dias após este prazo ter se esgotado;

Art. 42 - O Conselho de Representantes elaborará o Regulamento Eleitoral, elegerá uma Comissão Eleitoral que será responsável pelo processo eleitoral, de acordo com o previsto neste estatuto;

PROCESSO ELEITORAL

28/08/2018 17:52:20

Pessoa Jurídica

CAPÍTULO IX

DO PATRIMÔNIO E FINANÇAS, DA AQUISIÇÃO E ALIENAÇÃO DE BENS DO
ATIVO PERMANENTE

Art. 43 - O patrimônio da FENAFAR é constituído por:

I - O valor do rateio que lhe couber, na forma da legislação vigente, do produto das arrecadações das contribuições confederativa e sindical;

II - O valor da contribuição (anuidade) dos sindicatos para custeio das suas despesas, como disposto no Artigo 43;

III - Bens e imóveis que a FENAFAR venha a adquirir;

IV - Móveis e utensílios;

V - Doações e legados recebidos com especificações para o patrimônio;

Art. 44 - Aquisição, alienação ou aceitação de doações de bens imóveis e títulos de valores mobiliários, classificados como investimentos de caráter permanente da FENAFAR, deverão ter a aprovação do Conselho de Representantes;

Parágrafo único: excetuam-se do disposto neste artigo as aquisições de móveis e utensílios caracterizados como investimentos transitórios, que podem ser efetuados por deliberação da Diretoria;

CAPÍTULO X

DA RECEITA E DESPESA

Art. 45 - A receita da FENAFAR é classificada em ordinária e extraordinária:

I - Constituem receita ordinária:

- a) produto das contribuições dos Filiados, como disposto no artigo 43;
- b) juros provenientes de depósitos bancários realizados pela FENAFAR, bem como de títulos incorporados ao patrimônio;
- c) repasses das contribuições sindical e confederativa;
- d) renda dos imóveis, dos bens e valores de propriedade da FENAFAR, quando os possuir;

II - Constituem receita extraordinária:

- a) subvenções de qualquer natureza;
- b) multas e rendas eventuais;
- c) renda de doações feitas à FENAFAR;

Art. 46 - Os sindicatos filiados deverão pagar anuidade a FENAFAR de acordo com o Artigo 5º, inciso II;

28 AGO 2018 075220
Pessoa Jurídica
Protocolo de Registro de Títulos e Documentos

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

Robson de Alvarenga

CAPÍTULO XI

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 47 - Nenhuma entidade filiada, individual ou coletivamente, responderá subsidiariamente pelos encargos que seus representantes contraírem.

Art. 48 - Os membros da Diretoria não receberão remuneração pelas atividades que desempenharem na FENAFAR, ressalvando o ressarcimento de despesas feitas para o desempenho de atividades sindicais, bem como eventual ônus de liberação de diretor (es) pela categoria, aprovado em Conselho de Representantes;

Art. 49 - A posse dos membros da Diretoria e do Conselho Fiscal ocorrerá na data do início do mandato para o qual foram eleitos;

Art. 50 - A FENAFAR poderá ser voluntariamente dissolvida em Congresso convocado especificamente para este fim;

Parágrafo único - No caso de dissolução, o destino dos bens da FENAFAR será definido pelo congresso que a dissolver;

Art. 51 - O presente Estatuto poderá ser reformado pelo Congresso da Fenafar e observando-se o disposto no inciso XI e parágrafo único do artigo 17, pelo Conselho de Representantes, em reunião convocada para este fim;

Art. 52 - Os casos omissos neste Estatuto serão resolvidos pelo Congresso da FENAFAR.

Art. 53 - Este estatuto entra em vigor na data de seu registro no órgão competente.

Art. 54 - Revogam-se as disposições em contrário.

DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS

Art. 1º - Excepcionalmente o primeiro mandato para os cargos de Primeiro Diretor de Relações Institucionais, Primeiro Diretor de Relações Internacionais, Primeiro Diretor de Organização Sindical e Primeiro Diretor de Assuntos Jurídicos será exercido por Diretores indicados pela Plenária do 9º Congresso da FENAFAR, convocado para os dias 02, 03 e 04 de agosto de 2018, em Aracruz/ES, e aprovados pela mesma, vindo a ser empossados na primeira reunião do Conselho de Representantes que ocorrer após o registro deste estatuto no órgão competente, com término do mandato coincidente com o da Diretoria eleita durante o referido Congresso.

São Paulo, 1º de agosto de 2018.



Ronald Ferreira dos Santos

Presidente

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

28 AGO 2018
RESCISÃO JURÍDICA 1
0752220

Paralelo

REC'D
JAN 10 1968

Lista de Presença da Assembleia Legislativa Extraordinária da Federação Nacional dos Farmacêuticos - FENAFAR, realizada em 17/08/2018, nas dependências do SESC Praia Formosa, localizado à Rodovia ES-010, Km 35 Norte, s/n, Santa Cruz, município de Aracruz/ES.







28/08/2018 07:52:20

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

NOME COMPLETO	CPF/MF	SINDICATO	Assinatura
LAURIN SALTETE DE MELO MOTA MAGALHÃES	928.418.173-15	CEANA SINFACE	Lauro S. M?
MILENA CRIVELLA CAVALCANTE	674.091.603-59	DEACN SINFACE	ME
Paula Regina Fernandes Mota	566.228.303-63	SINFACE	P
Joelma Maria de Figueiredo	741.891.173-39	SINFACE	P
Eng. Ricardo de Menezes Nogueira	011.309.343-03	SINFACE	P
Carla Augusta Bonfatti Teixeira	601.189.203-68	SINFACE	Carla Augusta Bonfatti

Lista de Presença da Assembleia Congresso Extraordinária da Federação Nacional dos Farmacêuticos - FENAFAR, realizada em 1º/08/2018, nas dependências do SESC Praia Formosa, localizado à Rodovia ES-010, Km 35 Norte, s/n, Santa Cruz, município de Aracruz/ES.

ASSISTENTE
FISCAL JURÍDICA
29.08.2018 07:52:20

NOME COMPLETO	CPF/MF	SINDICATO	Assinatura
David Lúcio Vasconcelos P. MEIRO DA SILVA	657454692-34	SINFAR - AD	
CELA MACEDO SOARES CELENE	262770000-63	SINDIFARCS	
HELENA CAVALANTI PANSOLINI	382102150-00	SINDIFARCS	
Reynalda Manganzi	289950218-23	SINDIFARCS	
Mônica Cristina Nunes da Soudade	058.358.3419-00	SINDIFARCS	
Lia Mello de Almeida	405.058.499-49	SINDIFARCS - PR	

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

Lista de Presença da Assembleia Legislativa Extraordinária da Federação Nacional dos Farmacêuticos - FENAFAR, realizada em 17/08/2018, nas dependências do SESC Praia Formosa, localizado à Rodovia ES-010, Km 35 Norte, s/n, Santa Cruz, município de Aracruz/ES.

28/08/2018 17:22:00

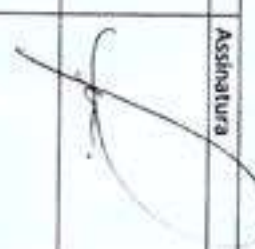





PRENOTADO
4º RCPJ/SP

NOME COMPLETO	CPF/MF	SINDICATO	Assinatura
Rille Norberto Pólio	545823796-68	SINFARMIS	
Cristiane O. Costa	652000315-34	Sindifarma/SE	
Posias Pinz	009760891-75	Sinfar/MT	
Silviana Leite	93983042953	Sindfor X	
Deborah R. Metchett	63275643053	Sindifarms	
MARCOS VINÍCIUS GILHO	0051224150-64	SINDIFARMS	

Lista de Presença da Assembleia Legislativa da Federação Nacional dos Farmacêuticos - FENAFAR, realizada em 17/08/2018, nas dependências do SESC Praia Formosa, localizado à Rodovia ES-010, Km 35 Norte, s/n, Santa Cruz, município de Aracruz/ES.

PROT. 28.450.202
28.450.202

PROT. 28.450.202
28.450.202

NOME COMPLETO	CPF/MF	SINDICATO	Assinatura
Priscila Tautan	15603461824	SINAFAR-SP	
Apriar Fei Souto	813.195.107-91	SINFES	
Neudo Magno Heliodoro	890.897.237-49	SINFES	
Cirida Almeida-Fonseca	912544008-00	SINAFAR-SP	
Felipe José Barbu	830864801-06	SINAFAR - GO	
RONALD F. SMYTHOS	834631289-15	SINOFARM-SC	

PRENOTADO
4º RCPJ/SP

Lista de Presença da Assembleia Congregual Extraordinária da Federação Nacional dos Farmacêuticos - FENAFAR, realizada em 1º/08/2018, nas dependências do SESC Praia Formosa, localizado à Rodovia ES-010, Km 35 Norte, s/n, Santa Cruz, município de Aracruz/ES.

28 AGO 2018 07:52:20

PROFESSOR DE DIREITO

NOME COMPLETO	CPF/ME	SINDICATO	Assinatura
Mª Moura Carleiro	252.223.324-20	Sindicato Farmacêuticos no Estado do Espírito Santo	Carleiro
Humberto Alves Nogueira	015.330.801-00	Sindicato dos Farmacêuticos de Roraima	[Assinatura]
Estaline Begum Colclauth	081.918.294-46	colclauth.cathy@gmail.com	Colclauth
Sergio Luis Torres da Silva	715.004-64449	S.m. dos torres - Centro em AB	[Assinatura]

PRENOTADO
4º RCPJ/SP



4º Oficial de Registro de Títulos e Documentos e Civil de Pessoa Jurídica da Comarca de São Paulo

Oficial de Registro: Robson de Alvarenga

Rua Quinze de Novembro, 251 - 5º Andar - Centro
Tel.: (11) 37774040 - Email: contato@4rtd.com.br - Site: www.4rtd.com.br

REGISTRO CIVIL DE PESSOA JURÍDICA

Nº 705.961 de 26/10/2022

Certifico e dou fé que o documento em papel, contendo **12 (doze) páginas**, foi apresentado em 03/10/2022, protocolado sob nº 417.903, tendo sido registrado eletronicamente sob nº **705.961** e averbado no registro nº 237636/92 no Livro de Registro A deste 4º Oficial de Registro Civil de Pessoas Jurídicas da Comarca de São Paulo, na presente data.

Denominação

FEDERACAO NACIONAL DOS FARMACEUTICOS FENAFAR
CNPJ nº 00.679.357/0001-48

Natureza:

ATA

São Paulo, 26 de outubro de 2022

(ASSINADO ELETRONICAMENTE)

Carlos Augusto Peppe
Escrevente

Este certificado é parte **integrante e inseparável** do registro do documento acima descrito.

Emolumentos	Estado	Secretaria da Fazenda	Registro Civil	Tribunal de Justiça
R\$ 100,03	R\$ 28,49	R\$ 19,53	R\$ 5,30	R\$ 6,84
Ministério Público	ISS	Condução	Outras Despesas	Total
R\$ 4,83	R\$ 2,09	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 167,11



Para verificar o conteúdo integral do documento, acesse o site:
servicos.cdtsp.com.br/validarregistro
e informe a chave abaixo ou utilize um leitor de qr code.

00201057544862004



Para conferir a procedência deste documento efetue a leitura do QR Code impresso ou acesse o endereço eletrônico:

https://selodigital.tjsp.jus.br

Selo Digital

1134804PJC000067490DD224

DIRETOR DE FORMAÇÃO SINDICAL: Júnia Dark Vieira Lelis Ligório, brasileira, casada, farmacêutica, portador do RG nº MG10657902/SSP-MG, CPF nº 036.133.366-85, CRF/MG nº 14135, residente e domiciliado à Rua Geraldo Magela De Almeida, 135, - Belo Horizonte-MG CEP: 30.840-640;

DIRETORA DE RELAÇÕES INSTITUCIONAIS: Renata Tereza Gonçalves Pereira, brasileiro, casado, farmacêutico, portador do RG nº 209558325/SSP-SP, CPF nº 159.144.598-18, CRF/SP nº 18176, residente e domiciliado à Avenida Manoel Da Nóbrega, 200, apto 106 - São Vicente-SP CEP: 11.320-200;

PRIMEIRA DIRETORIA DE RELAÇÕES INSTITUCIONAIS: Isabela de Oliveira Sobrinho, brasileira, solteira, farmacêutica, portador do RG nº 303082/SSP-AC, CPF nº 741.123.332-34, CRF/AC nº 145, residente e domiciliado à Rua Dos Engenheiros, 464, Casa - Rio Branco-AC CEP: 69.919-053;

DIRETOR DE REL. INTERNACIONAIS: Ronald Ferreira dos Santos, brasileiro, casado, farmacêutico, portador do RG nº 2039575/SSP-SC, CPF nº 834.631.789-15, CRF/SC nº 2592, residente e domiciliado à Rua João De Barro, 124, Casa - Florianópolis-SC CEP: 88.054-620;

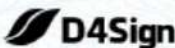
PRIMEIRA DIRETORA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS: Gilda Almeida de Souza, brasileira, divorciada, farmacêutica, portador do RG nº 10153588-0/SSP-SP, CPF nº 912.544.008-00, CRF/SP nº 6430, residente e domiciliado à Rua Inácio Manuel Alvares, 360, 64 Bloco A - São Paulo-SP CEP: 05.372-110;

DIRETOR DE ORGANIZAÇÃO SINDICAL: Rilke Novato Públio, brasileiro, solteiro, farmacêutico, portador do RG nº MG3231185/PC-MG, CPF nº 545.826.796-68, CRF/MG nº 7851, residente e domiciliado à Rua Geraldo Magela Pereira, Apto 201 - Belo Horizonte-MG CEP: 30.840-380;

PRIMEIRA DIRETORIA DE ORGANIZAÇÃO SINDICAL: Otávio Eutíquio Vasconcelos Pinheiro da Silva, brasileiro, casado, farmacêutico, portador do RG nº 1804766, CPF nº 657.454.692-34, CRF/AP nº 404, residente e domiciliado à Av. Brunei, 466, Condomínio Parque Novo Mundo - Macapá-AP CEP: 68.906-802;

DIRETORIA DA MULHER: Maria Soraya Pinheiro de Amorim, brasileira, solteira, farmacêutica, portador do RG nº 142154890/SSP-BA, CPF nº 373.979.665-00, CRF/BA nº 2114, residente e domiciliado à Travessa Orlando Moscoso, 1, casa - Salvador-BA CEP: 41.706-665;

DIRETORIA DE EDUCAÇÃO: Silvana Nair Leite Contezini, brasileira, casada, farmacêutica, portador do RG nº 2864322/SSP-SC, CPF nº 939.830.429-53,



8 páginas - Datas e horários baseados em Brasília, Brasil
Sincronizado com o NTP.br e Observatório Nacional (ON)
Certificado de assinaturas gerado em 03 de outubro de 2022, 09:07:00



Ata da eleição Fenafar 2022 2025 docx
Código do documento 9842c3a8-171c-4916-8a04-004a6db0f8da



Assinaturas



Bruna Barboza Murada
brunamurada@yahoo.com.br
Assinou

Bruna Barboza Murada



Bruno Fernandes Baltazar de Oliveira
farmasantos1@yahoo.com.br
Assinou

Bruno Fernandes Baltazar de Oliveira



Eliana Cristina de Santana Fiais
elianacristinafiais@gmail.com
Assinou

Eliana Cristina de Santana Fiais



Elister de Oliveira Rodrigues
elisteroliveira20@gmail.com
Assinou

Elister de Oliveira Rodrigues



José Jorge Silva Junior
jj_farma@yahoo.com.br
Assinou

José Jorge Silva Junior



Masurquede de Azevedo Coimbra
masurr@gmail.com
Assinou

Masurquede de Azevedo Coimbra

Eventos do documento

22 Sep 2022, 14:26:02

Documento 9842c3a8-171c-4916-8a04-004a6db0f8da criado por ADELIR RODRIGUES DA VEIGA (573e50d1-ec16-4cb0-b79c-04191a1e4315). Email:efarmaceuticos@gmail.com. - DATE_ATOM: 2022-09-22T14:26:02-03:00

22 Sep 2022, 14:44:18

Assinaturas iniciadas por ADELIR RODRIGUES DA VEIGA (573e50d1-ec16-4cb0-b79c-04191a1e4315). Email:efarmaceuticos@gmail.com. - DATE_ATOM: 2022-09-22T14:44:18-03:00

22 Sep 2022, 15:30:43

BRUNO FERNANDES BALTAZAR DE OLIVEIRA Assinou - Email: farmasantos1@yahoo.com.br - IP: 177.51.63.203 (203.63.51.177.isp.timbrasil.com.br porta: 22124) - Documento de identificação informado: 219.609.298-36 - DATE_ATOM: 2022-09-22T15:30:43-03:00

22 Sep 2022, 15:33:30



8 páginas - Datas e horários baseados em Brasília, Brasil

Sincronizado com o NTP.br e Observatório Nacional (ON)

Certificado de assinaturas gerado em 03 de outubro de 2022, 09:07:00



MASURQUEDE DE AZEVEDO COIMBRA **Assinou** - Email: masurr@gmail.com - IP: 200.198.136.144 (144.136.198.200.ippool.procergs.com.br porta: 64152) - Documento de identificação informado: 924.418.150-91 - DATE_ATOM: 2022-09-22T15:33:30-03:00

22 Sep 2022, 15:43:47

ELIANA CRISTINA DE SANTANA FIAIS **Assinou** - Email: elianacristinafiais@gmail.com - IP: 177.20.3.181 (177-20-3-181.salvador.ba.gov.br porta: 14874) - Documento de identificação informado: 538.346.315-15 - DATE_ATOM: 2022-09-22T15:43:47-03:00

22 Sep 2022, 17:43:14

ELISTER DE OLIVEIRA RODRIGUES **Assinou** - Email: elisteroliveira20@gmail.com - IP: 187.69.87.73 (187-69-87-73.3g.claro.net.br porta: 48114) - [Geolocalização: -16.7146045 -49.2767058](#) - Documento de identificação informado: 950.556.731-68 - DATE_ATOM: 2022-09-22T17:43:14-03:00

22 Sep 2022, 18:29:28

BRUNA BARBOZA MURADA **Assinou** - Email: brunamurada@yahoo.com.br - IP: 187.27.149.73 (187-27-149-73.3g.claro.net.br porta: 22458) - Documento de identificação informado: 659.722.792-15 - DATE_ATOM: 2022-09-22T18:29:28-03:00

30 Sep 2022, 17:55:35

ADELIR RODRIGUES DA VEIGA (573e50d1-ec16-4cb0-b79c-04191a1e4315). Email: efarmaceuticos@gmail.com. **ALTEROU** o signatário **jjfarma@gmail.com** para **jj_farma@yahoo.com.br** - DATE_ATOM: 2022-09-30T17:55:35-03:00

30 Sep 2022, 18:31:31

JOSÉ JORGE SILVA JUNIOR **Assinou** - Email: jj_farma@yahoo.com.br - IP: 187.44.210.222 (187-44-210-222.STATIC.itsweb.com.br porta: 58536) - [Geolocalização: -12.4902937 -38.8610657](#) - Documento de identificação informado: 012.521.535-54 - DATE_ATOM: 2022-09-30T18:31:31-03:00

Hash do documento original

(SHA256):9227e5fe9cb0410746a37dc6f12695e8f321aa73b70f67ca560279330a03b184

(SHA512):e1aed32ec4973e5db369c121ac6d3dc4a3109d5c70d2c68474c407b34042133ab220b8f902677699cb7a66b18980924b203e1b068e43b6723ade9cc9bfdd3165

Esse log pertence **única e exclusivamente** aos documentos de HASH acima

Esse documento está assinado e certificado pela D4Sign

Petição 870240015373, de 23/02/2024, pag. 195/218

		
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL		
CADASTRO NACIONAL DA PESSOA JURÍDICA		
NÚMERO DE INSCRIÇÃO 00.679.357/0001-48 MATRIZ	COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DE ABERTURA 26/08/1982
NOME EMPRESARIAL FEDERACAO NACIONAL DOS FARMACEUTICOS		
TÍTULO DO ESTABELECIMENTO (NOME DE FANTASIA) *****		PORTE DEMAIS
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE ECONÔMICA PRINCIPAL 94.20-1-00 - Atividades de organizações sindicais		
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES ECONÔMICAS SECUNDÁRIAS Não informada		
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA NATUREZA JURÍDICA 313-1 - Entidade Sindical		
LOGRADOURO R BR DE ITAPETININGA	NÚMERO 255	COMPLEMENTO ANDAR 3 - SALA 302
CEP 01.042-917	BAIRRO/DISTRITO REPUBLICA	MUNICÍPIO SAO PAULO
UF SP		
ENDEREÇO ELETRÔNICO FENAFAR2012@GMAIL.COM	TELEFONE (11) 3211-2201	
ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR) *****		
SITUAÇÃO CADASTRAL ATIVA	DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL 21/08/2004	
MOTIVO DE SITUAÇÃO CADASTRAL		
SITUAÇÃO ESPECIAL *****	DATA DA SITUAÇÃO ESPECIAL *****	

Aprovado pela Instrução Normativa RFB nº 2.119, de 06 de dezembro de 2022.

Emitido no dia **16/10/2023** às **16:01:40** (data e hora de Brasília).

Página: **1/1**



PROCURAÇÃO *ad judícia*

FEDERAÇÃO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS (FENAFAR), pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, constituída na forma da lei, registrada no CNPJ sob o nº00.679.357/0001-48, com sede na Rua: Barão de Itapetininga nº 255, 3º andar sala 302, Centro - São Paulo – SP, CEP:01042-001, na pessoa de seu representante nos termos de seu Estatuto Social, por seu Presidente, **Fábio José Basílio**, brasileiro, casado, Farmacêutico, RG nº3207835 emitido pelo SSP-GO, e inscrito no CPF nº830.864.801.06, vem pelo presente instrumento outorgar procuração *ad judícia* à advogada **SUSANA RODRIGUES CAVALCANTI VAN DER PLOEG**, inscrita no CPF 013.497.154-63 e na **OAB/MG 181.599**, com escritório na Rua da Gamboa, 246, Santo Cristo, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 20220-325, concedendo-lhe poderes da cláusula *ad judícia et extra*, inclusive substabelecer com reserva de poderes, especificamente para apresentação de subsídio ao exame técnico e/ou processo administrativo de nulidade perante o INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial relacionado à patente de invenção **BR112020006783-0**.

SÃO PAULO, 22 de fevereiro de 2024.

Fábio José Basílio

Presidente da Fenafar

FEDERAÇÃO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

Rua Barão de Itapetininga, 255 ■ Conjunto 302 ■ 3º Andar Centro ■ São Paulo – SP ■ CEP 01045-001

Telefone: (11)3211-2201 - E-mail - info@fenafar.org.br Home Page: www.fenafar.org.br CNPJ: 00.679.357/0001-48

ESTATUTO DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA

TÍTULO I DA CONSTITUIÇÃO DA ABRASCO

Capítulo I

Da denominação, sede, foro, área de ação, prazo e ano social

Art. 1º. A ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA, designada neste estatuto como ABRASCO, cuja antiga denominação era Associação Brasileira de Pós Graduação em Saúde Coletiva - ABRASCO, fundada na Cidade de Brasília, D.F., aos vinte e sete dias do mês de setembro de 1979, conforme registro de seu Estatuto no Cartório do 1º Ofício de Registro Civil e Casamentos, Títulos, Documentos e Pessoas Jurídicas, sob o número de ordem 621, no livro A/2 e protocolado sob o número 1223, no livro A/1, em nove de setembro de 1981, é uma associação civil de caráter acadêmico-científico, pessoa jurídica de direito privado com personalidade jurídica própria, com área de ação em todo o território nacional, sem fins econômicos ou lucrativos, de prazo indeterminado, com o ano social coincidente ao ano civil, inscrita no CNPJ sob o número 00.665.448/0001-24, com sede e administração geral na Avenida Brasil, 4365, Manguinhos, na cidade do Rio de Janeiro/RJ, CEP: 21.040-900, desde 30 de novembro de 1987, em cuja comarca tem seu foro jurídico.

Capítulo II

Da composição

Art. 2º. Poderão se tornar associados da ABRASCO as instituições de ensino e ou de pesquisa que desenvolvam programas docentes em qualquer modalidade de graduação e pós-graduação em saúde coletiva e por indivíduos que exerçam atividades na área de saúde coletiva, de acordo com o disposto no artigo 5º deste estatuto.

TÍTULO II

DA MISSÃO E FINS

Capítulo I

Da missão e fins gerais

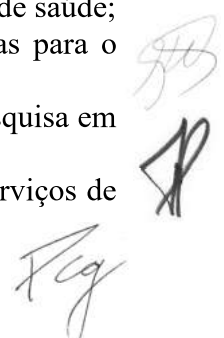
Art. 3º. A Associação tem como missão e fins gerais atuar no apoio e articulação entre os centros de ensino e pesquisa em saúde coletiva para fortalecimento mútuo das entidades-membro e para ampliação do diálogo com a comunidade técnica, científica e desta com os serviços de saúde, organizações governamentais e não governamentais e com a sociedade civil.

Capítulo II

Dos fins específicos

Art. 4º. A Associação tem por fins específicos:

- I - Aprimorar o ensino e a pesquisa em saúde coletiva e prestar apoio técnico aos serviços de saúde;
- II - Intensificar o intercâmbio entre os órgãos que desenvolvem suas atividades voltadas para o treinamento, ensino e pesquisa em saúde coletiva;
- III - Obter apoio financeiro e técnico para o desenvolvimento de atividades de ensino e pesquisa em saúde coletiva;
- IV - Promover a cooperação entre as instituições de ensino, pesquisa e de prestação de serviços de saúde;



- V - Criar mecanismos para valorização dos programas de ensino e pesquisa em saúde coletiva junto aos órgãos oficiais;
- VI - Qualificar o corpo docente e de pesquisa das instituições filiadas;
- VII - Buscar o entrosamento efetivo com entidades nacionais com objetivos equivalentes ligadas a áreas de conhecimento afins à saúde coletiva, e com entidades congêneres no plano internacional;
- VIII - Promover e difundir os conhecimentos produzidos no campo de saúde coletiva para todos os interessados e, sobretudo para profissionais ligados ao ensino, à pesquisa e aos serviços de saúde; por meio de Oficinas, Simpósios, Seminários e Congressos e outros meios;
- IX - Contribuir para a definição dos objetivos, das práticas e dos requisitos da formação em saúde coletiva;
- X - Representar seus associados judicial ou extrajudicialmente em ações coletivas de seus interesses.

TÍTULO III

DOS ASSOCIADOS, SEUS DIREITOS, DEVERES E RESPONSABILIDADES.

ADMISSÃO, DEMISSÃO E EXCLUSÃO.

Capítulo I

Dos associados

Art. 5º. São as seguintes as categorias de associados: institucionais, individuais, individuais fundadores, beneméritos e honorários.

§ 1º - São associados institucionais as entidades legalmente constituídas que desenvolvam programas de graduação e pós-graduação ou pesquisa em Saúde Coletiva e que se associem a Associação.

§ 2º - São associados individuais todos os profissionais de curso superior que atuem em Saúde Coletiva e afins, estudantes regularmente inscritos em qualquer das modalidades de graduação e pós-graduação em Saúde Coletiva, através de encaminhamento por parte do interessado, de formulário próprio dirigido à Associação.

§ 3º - São associados individuais fundadores os que assinaram a lista de presença da sessão de fundação da Associação.

§ 4º - Mediante proposta do Conselho Deliberativo, da Diretoria ou de associados à Assembleia Geral, serão conferidos títulos de associados honorários e de associados beneméritos, respectivamente, aos que tiverem prestado serviço relevante à causa da saúde coletiva e aos que contribuírem para o aumento do patrimônio e recursos da Associação.

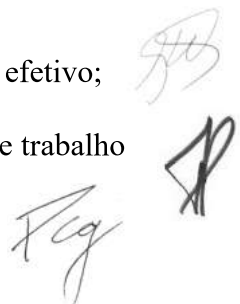
Art.6º. A admissão das entidades referidas no parágrafo primeiro do Art. 5º deste estatuto depende de aceitação pela Diretoria face à solicitação formal da instituição candidata a associado, através do seu representante legal, encaminhada ao Presidente da ABRASCO, acompanhada de um exemplar de seu anuário, atos constitutivos, guia, regimento interno ou qualquer outro instrumento legal que comprove a sua existência de fato e de direito. A admissão dos associados individuais referidos no parágrafo segundo do Art. 5º, depende de aceitação pela Diretoria face à solicitação formal do candidato a associado.

Capítulo II

Dos direitos, deveres e responsabilidades

Art.7º. São Direitos dos associados individuais, individuais fundadores e institucionais:

- I - Participar das reuniões anuais ou especiais e assembleias da ABRASCO como membro efetivo;
- II - Votar e ser votado para os cargos do Conselho Deliberativo e da Diretoria;
- III - Receber delegação do Presidente para representar a ABRASCO, em área específica de trabalho em saúde coletiva;



IV - Representar contra a Diretoria da ABRASCO junto ao Conselho Deliberativo;

V - Obter descontos em taxas de inscrição em grandes eventos promovidos pela Associação.

Parágrafo único - Aos associados honorários e beneméritos caberão todos os direitos acima listados, mas sem as vantagens especiais do inciso II.

Art. 8º. São deveres dos associados individuais, individuais fundadores e institucionais:

I - Atender às solicitações da ABRASCO com respeito ao cumprimento dos fins indicados na forma deste estatuto;

II - Colaborar continuamente para que os fins e trabalhos da ABRASCO sejam cada vez mais divulgados;

III - Contribuir para a manutenção da Associação através do pagamento de anuidades;

IV - Ao receber delegação do Presidente, conforme artigo 7º, o associado proporá encaminhamentos institucionais em conformidade com as diretrizes da ABRASCO, com o compromisso de apresentar relatórios periódicos.

Art. 9º. O associado não responde nem mesmo subsidiariamente, de nenhuma forma pelos atos praticados pelos dirigentes da Associação, nem é responsável diretamente pelas obrigações contraídas pela própria Associação.

Capítulo III

Da demissão, exclusão e sanções disciplinares

Art. 10. Os associados estão sujeitos às penalidades de suspensão e exclusão do quadro social, quando cometerem desrespeitos ao presente Estatuto e decisões legais da Associação.

§ 1º - A apreciação da falta cometida pelo associado deve ser realizada pelo Conselho Deliberativo em reunião extraordinária especificamente convocada para este fim, resguardado o amplo direito de defesa do associado.

§ 2º - Julgando necessário, o Conselho Deliberativo designará uma comissão de ética para analisar o caso específico.

§ 3º - Na hipótese prevista no parágrafo anterior, a penalidade será sugerida pela comissão de ética e deliberada pelo Conselho Deliberativo.

Art. 11. A demissão do associado, que não poderá ser negada, dar-se-á unicamente a seu pedido, e será requerida ao Conselho Deliberativo.

Art. 12. A exclusão do associado, que será aplicada em virtude da infração deste Estatuto ou de normas internas da Associação, será feita por decisão do Conselho Deliberativo, sempre por processo administrativo que assegure ao associado o direito de contraditório e ampla defesa, sendo que os motivos que a determinaram deverão constar de termo lavrado na ficha de matrícula de associados e serão assinados pelo Presidente.

§ 1º - julgando necessário, o Conselho Deliberativo designará uma comissão para analisar o caso específico.

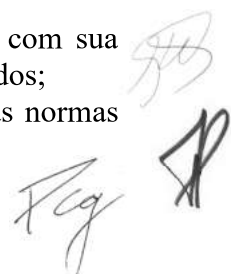
§ 2º - na hipótese prevista no parágrafo anterior, a penalidade será sugerida pela comissão de ética e votada pelo Conselho Deliberativo.

§ 3º - Além das infrações estatutárias ou de normas internas, são motivos para a exclusão:

I. Exercício de qualquer atividade considerada prejudicial à Associação, ou que colida com sua missão e fins, ou que resulte em prejuízo moral ou material à Associação ou a seus associados;

II. Depois de notificado, voltar o associado a infringir disposições, deste Estatuto, ou das normas internas da Associação.

III. Falta de pagamento de duas anuidades consecutivas;



§ 4º - Cópia autêntica da decisão de exclusão será remetida ao associado no prazo de 30 (trinta) dias, por processo que comprove as datas da remessa e do recebimento.

§ 5º - O associado poderá dentro do prazo de 30 (trinta) dias, contados da data do recebimento da notificação da decisão de exclusão, interpor recurso à primeira Assembleia Geral, o qual terá efeito suspensivo até a realização desta.

Art. 13. São motivos para desligamento automático do associado, operado de pleno direito:

- I. Dissolução e/ou extinção, quando pessoa jurídica;
- II. Morte, quando associado individual;
- III. Supressão dos requisitos da categoria de ingresso.

Parágrafo único - a qualidade de associado é intransmissível, seja para herdeiros, sucessores, ou para terceiros.

Art. 14. As demissões ou exclusões de associados serão averbadas no Livro de Matrícula por termos que discriminem os motivos que as determinaram, assinados pelo Presidente, ou por este e o associado nos casos de demissões.

Art. 15. Poderá ser aplicada penalidade de suspensão ou advertência, segundo maior ou menor gravidade da infração, por decisão do Conselho Deliberativo, nos casos em que a transgressão cometida pelo associado não exigir a penalidade de exclusão.

Art. 16. O processo administrativo de apuração da infração com fins de aplicação de penalidade observará os princípios da ampla defesa e do contraditório, observados os seguintes requisitos:

- I. Comissão de, no mínimo, três membros;
- II. Notificação ao associado quanto à existência do processo, de seu teor e da oportunidade de se defender, com a fixação das datas de realização dos atos;
- III. Duração máxima de 60 (sessenta) dias, prorrogáveis mediante solicitação ao Conselho Deliberativo;
- IV. Indicação clara e precisa dos dispositivos estatutários, legais, ou normas internas que tenham sido lesados pelo associado;
- V. Oportunidade de recurso, com efeito suspensivo à primeira Assembleia Geral, contra decisão do Conselho Deliberativo aplicadora de penalidade, no prazo de 10 (dez) dias para os casos de suspensão ou advertência e, para os casos de exclusão, no prazo de 30 (trinta) dias, ambos contados da ciência do recorrente.

Capítulo IV **Do pagamento das anuidades**

Art. 17. Os associados institucionais, individuais e individuais fundadores terão suas anuidades fixadas anualmente pela Diretoria, "ad referendum" do Conselho Deliberativo.

Parágrafo único - Caso um associado institucional tenha mais de um curso/programa vinculado à ABRASCO na área de saúde, deverá arcar com tantas anuidades quantos cursos tenha, sendo que seu voto terá o peso do número desses cursos/programas.

Art. 18. Estão isentos do pagamento das anuidades os associados beneméritos e honorários.

Art. 19. Somente terão pleno gozo dos direitos os associados quites com suas anuidades.

TÍTULO IV **DOS ÓRGÃOS DELIBERATIVOS, COMPETÊNCIA E ATRIBUIÇÕES**



Capítulo I

Das Assembleias Gerais

Art. 20. As assembleias gerais serão soberanas em suas deliberações desde que não contrariem o presente estatuto.

Art. 21. A Assembleia Geral, órgão soberano da Associação, discute e delibera sobre os assuntos expressos no edital de sua convocação.

Art. 22. São competências privativas da Assembleia Geral:

I - Aprovar relatórios de atividades e de prestação de contas da Diretoria, com base em pareceres do Conselho Deliberativo e do Conselho Fiscal;

II – Alterar o Estatuto mediante convocação específica para este fim, por meio de deliberação da de 2/3 dos associados presentes com direito a voto;

III - Dissolver e/ou extinguir a Associação, nos termos do Artigo 82;

IV - Dar posse à Diretoria e ao Conselho Deliberativo;

V - Fazer entrega solene de títulos de associados benemérito honorários;

VI - Discutir e votar moções que forem apresentadas e as conclusões relativas aos temas debatidos;

VII - Sugerir à Diretoria e ao Conselho Deliberativo as medidas e projetos que considerar convenientes para a causa da saúde coletiva;

VIII – Destituir membros da Diretoria, do Conselho Fiscal e do Conselho Deliberativo, mediante convocação específica para este fim, por meio de deliberação de 2/3 dos associados presentes com direito a voto.

Art. 23. A Assembleia Geral se reunirá:

I - Ordinariamente uma vez por gestão ou por ocasião de realização de grandes eventos promovidos pela associação, em ambas as hipóteses por convocação do Presidente da Associação.

II - Extraordinariamente, quando convocada:

a) Pelo Conselho Deliberativo

b) Pela Diretoria

c) Por pelo menos um quinto (1/5) dos associados institucionais ou por pelo menos um quinto (1/5) dos associados individuais, individuais fundadores, honorários e beneméritos no gozo de seus direitos, com a declaração escrita dos motivos de sua convocação.

Art. 24. A convocação da Assembleia Geral será formulada com antecedência mínima de 60 dias das reuniões ordinárias, e de 45 dias das reuniões extraordinárias.

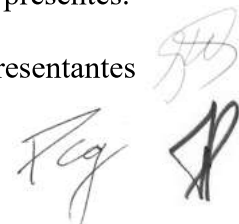
Art. 25. Terão direito a voto na Assembleia Geral todos os associados institucionais, individuais e individuais fundadores em dia com suas obrigações com a Associação.

Art. 26. Para todos os fins, a apuração das votações em Assembleia Geral obedecerá aos seguintes critérios:

I - o voto do associado institucional será apresentado pelo seu representante autorizado;

II - o voto do associado institucional terá, em cada Assembleia, um peso equivalente ao resultado da razão simples entre o número de votos individuais e o número de associado institucionais presentes.

Art. 27. Os associados institucionais poderão nomear procuradores através de seus representantes legais para exercer o direito de voto.



Art. 28. Não será permitido aos associados individuais votarem por procuração.

Art. 29. Na ausência de regulamentação diversa e específica a aprovação das decisões, obedecido aos itens anteriores, será feita por maioria simples dos votos dos presentes.

Art. 30. A convocação das assembleias gerais far-se-á da seguinte forma:

I - Fixação de edital na sede da Associação;

II - Publicação de edital de convocação nos órgãos oficiais de comunicação da Associação, inclusive mídias eletrônicas, tais como o sítio oficial da Associação na internet.

Parágrafo único - Do edital de convocação constarão obrigatoriamente:

I - A denominação completa da Associação, seguida da expressão “Convocação da Assembleia Geral Ordinária ou Extraordinária”, conforme o caso;

II - O dia e a hora da reunião, assim como o endereço de local de sua realização;

III - A ordem do dia dos trabalhos, com as devidas especificações;

IV - A assinatura do responsável pela convocação, ou dos quatro primeiros associados que assinaram o documento de convocação.

Capítulo II **Do Conselho Deliberativo**

Art. 31. O Conselho Deliberativo é o órgão da ABRASCO, com poderes para resolver todos os assuntos e decidir sobre todos os atos sociais da associação, com exceção dos atos de competência privativa da assembleia geral.

Art. 32. O Conselho Deliberativo será constituído por 11 (onze) associados institucionais eleitos pelos associados institucionais e individuais, indicados pelos respectivos representantes legais, com mandato de 03 (três anos).

§ 1º - O Conselho Deliberativo será presidido pelo Presidente da Associação.

§ 2º - O Conselho Deliberativo decidirá por maioria simples de votos dos membros presentes, cabendo ao Presidente somente voto de desempate.

§ 3º - A composição do Conselho Deliberativo será renovada por ocasião da eleição da Diretoria.

Art. 33. As instituições associadas indicarão entre seus membros os respectivos representantes titular e suplente.

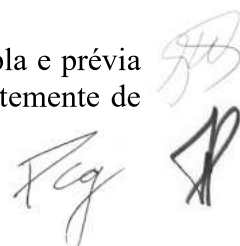
§ 1º - Os representantes dos associados institucionais deverão ser associados individuais e adimplentes.

§ 2º - Os membros do Conselho Deliberativo deverão apresentar-se munidos de suas credenciais na primeira reunião do órgão a que comparecerem.

§ 3º - As credenciais de membros do Conselho Deliberativo constam de carta de apresentação do representante legal do associado institucional, da identificação pessoal, do comprovante de pagamento da anuidade do associado institucional e do comprovante de pagamento da anuidade de associado individual.

Seção I **Das reuniões do Conselho Deliberativo**

Art. 34. O Conselho Deliberativo se reunirá ordinariamente uma vez por ano, com ampla e prévia divulgação de data e local a serem definidos em conjunto com a Diretoria, independentemente de convocação.



Parágrafo único - A reunião ordinária do Conselho Deliberativo terá que ser convocada com antecedência mínima de 30 (trinta) dias.

Art. 35. O Conselho se reunirá extraordinariamente a qualquer momento, por convocação do Presidente, ou por pelo menos um quinto (1/5) dos associados institucionais, ou por pelo menos um quinto (1/5) dos associados individuais, individuais fundadores, honorários e beneméritos no gozo de seus direitos, com a declaração escrita dos motivos de sua convocação.

Parágrafo único - A reunião extraordinária do Conselho Deliberativo terá que ser convocada com antecedência mínima de 7 (sete) dias.

Art. 36. As reuniões do Conselho Deliberativo, sejam elas ordinárias ou extraordinárias, serão instaladas e deliberadas em primeira convocação com a maioria simples de seus membros.

Parágrafo único - Em segunda convocação, que será sempre 30 (trinta) minutos após a hora marcada originalmente para a reunião, o Conselho Deliberativo se instalará e deliberará com qualquer número de membros.

Seção II

Das atribuições do Conselho Deliberativo

Art. 37. São atribuições do Conselho Deliberativo:

- I - Appreciar o plano de trabalho anual proposto pela Diretoria;
- II - Appreciar anualmente o relatório do Conselho Fiscal, aprovando-o se achado conforme; em caso de não aprovação, encaminhar medidas para serem implementadas pela Diretoria;
- III - Appreciar a proposta orçamentária anual da Diretoria;
- IV - Autorizar as operações financeiras hipotecárias sobre bens patrimoniais e referendar o aumento de patrimônio e rendas realizado pela Diretoria.
- V - Appreciar o relatório anual de atividades;
- VI - Autorizar a alienação de bens imóveis por parte da Diretoria;
- VII - Interpretar os Estatutos, Regulamentos e Regimentos, bem como decidir os casos omissos;
- VIII - Deliberar sobre assuntos pertinentes aos fins da Associação.
- IX - Divulgar suas atividades e resoluções aos associados da ABRASCO.

TÍTULO V

DO SISTEMA DIRETIVO DA ABRASCO

Capítulo I

Da Diretoria

Art. 38. A Diretoria é o órgão de execução dos programas e propostas da Associação, cabendo-lhe cumprir as decisões da Assembleia Geral, do Conselho Deliberativo e dirigir todas as atividades da ABRASCO.

§ 1º - A Diretoria é composta de Presidente e 10 (dez) Vice-Presidentes, cujos membros serão eleitos na forma prevista no presente estatuto.

§ 2º - O mandato da Diretoria terá a duração de três anos, vedado ao Presidente a recondução em mandato subsequente.

§ 3º - Os membros elegíveis para a Diretoria serão associados individuais e individuais fundadores em dia com suas obrigações com a Associação.

Art. 39. A Diretoria se reunirá ordinariamente quatro vezes por ano.



Parágrafo único - A Diretoria poderá reunir-se em caráter extraordinário quando convocada pelo Presidente.

Seção I

Da competência e atribuições dos membros da Diretoria

Art. 40. São atribuições do Presidente:

- I - Representar a ABRASCO ativa, passiva, judicial e extrajudicialmente, na forma deste Estatuto;
- II - Dirigir todas as atividades da ABRASCO;
- III - Administrar o patrimônio da ABRASCO;
- IV - Adquirir bens imóveis, "ad referendum" do Conselho Deliberativo;
- V - Alienar bens imóveis, ou dar em garantia bens patrimoniais, quando autorizado pelo Conselho Deliberativo;
- VI - Autorizar a aplicação de recursos eventuais disponíveis da ABRASCO;
- VII - Dar execução às decisões da Assembleia e do Conselho Deliberativo;
- VIII - Autorizar despesas extraordinárias dando conhecimento ao Conselho Fiscal na primeira reunião seguinte;
- IX - Referendar as admissões e demissões dos funcionários necessários à execução dos trabalhos administrativos;
- X - Convocar e presidir as reuniões ordinárias das Assembleias Gerais Ordinárias e as reuniões extraordinárias da Diretoria;
- XI - Convocar extraordinariamente as reuniões do Conselho Deliberativo;
- XII - Apresentar ao Conselho Deliberativo o relatório anual das atividades da ABRASCO e o programa do ano seguinte, se este for abrangido pelo seu mandato;
- XIII - Aceitar a renúncia de membro da Diretoria, apresentando-a ao Conselho Deliberativo na primeira reunião subsequente deste;
- XIV - Tomar providências administrativas não previstas neste Estatuto, informando as mesmas à Diretoria;
- XV - Representar a ABRASCO em juízo ou fora dele, pessoalmente ou por meio de procurador devidamente constituído para este fim;
- XVI - Delegar poderes especiais aos membros integrantes da Diretoria ou associados com fins de representar a Associação nas situações que se fizerem necessárias;
- XVII - Responder pessoalmente pelas obrigações contraídas pela Associação, quando atuando com dolo ou culpa e sendo elas prejudiciais aos interesses da Associação.

Parágrafo único - A Associação responderá pelos atos a que se refere o inciso XVII anterior, se os houver ratificado ou deles logrado proveito.

Art. 41. São atribuições dos Vice-Presidentes:

- I - Substituir o Presidente em todas as suas faltas e impedimentos;
- II - Colaborar com o Presidente na supervisão das atividades da ABRASCO.

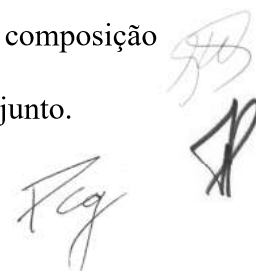
Capítulo II

Do Conselho Fiscal

Art. 42. O Conselho Fiscal será constituído por até 3 (três) membros.

§ 1º - O mandato dos membros do Conselho Fiscal será de 3 (três) anos, sendo renovada a composição por ocasião da eleição da Diretoria.

§ 2º - Os membros do Conselho Fiscal elegerão um Coordenador e um Coordenador Adjunto.



§ 3º - O Conselho Fiscal reunir-se-á anualmente ou quando se fizer necessário em caráter extraordinário e for assim requerido por seu Coordenador, ou, pelo menos, por 3 (três) de seus membros.

§ 4º - Compete ao Coordenador convocar e presidir as reuniões do Conselho Fiscal, bem como indicar, entre os presentes, conselheiro para secretariar os trabalhos.

§ 5º - Caberá ao Coordenador Adjunto substituir o Coordenador nos casos de ausência, vacância ou impedimento.

§ 6º - As convocações para as reuniões serão feitas por escrito com antecedência mínima de 7 (sete) dias por meio de carta, telegrama, e-mail, fax ou qualquer outra forma escrita que permita a comprovação do recebimento da convocação pelo destinatário.

§ 7º - É vedada a remuneração de qualquer membro, efetivo ou suplente, do Conselho Fiscal.

Art. 43. Compete ao Conselho Fiscal:

I - Examinar os livros de escrituração da ABRASCO;

II - Apreciar os balanços e relatórios de desempenho financeiro e contábil e das operações patrimoniais realizadas, emitindo pareceres para os organismos superiores da ABRASCO, no prazo para tanto definidos;

III - Requisitar à Diretoria, a qualquer tempo, documentação comprobatória das operações econômico-financeiras realizadas pela ABRASCO;

IV - Acompanhar o trabalho de eventuais auditores externos;

V - Fiscalizar os atos da Diretoria e verificar o cumprimento de seus deveres legais e estatutários.

TÍTULO VI **DA SECRETARIA EXECUTIVA**

Art. 44. A Secretaria Executiva é o órgão de Secretaria da Associação e terá sua sede em local a ser designado pela Diretoria e pelo Conselho Deliberativo.

Art. 45. A Secretaria Executiva é constituída pelo Secretário Executivo, pelo Secretário Executivo Adjunto e pelos funcionários que se fizerem necessários ao seu bom desempenho.

§ 1º - Os Secretários Executivos serão nomeados pelo Presidente "ad referendum" da Diretoria, dentre os associados individuais e individuais fundadores.

§ 2º - Os cargos de Secretário Executivo e Secretário Executivo Adjunto são considerados de confiança da Diretoria, que estipulará seu regime de trabalho.

Art. 46. O Presidente poderá delegar poderes aos Secretários Executivos para melhor andamento administrativo da Associação.

SEÇÃO I **DAS ATRIBUIÇÕES DO SECRETÁRIO EXECUTIVO**

Art. 47. São atribuições do Secretário Executivo:

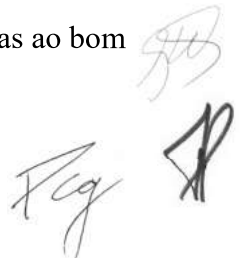
I - Implementar e executar os programas da ABRASCO aprovados pelo Conselho Deliberativo e pela Diretoria;

II - Dirigir os trabalhos da Secretaria Executiva, organizando o funcionamento interno de sua sede, mantendo um alto espírito de cooperação e cordialidade entre seus funcionários;

III - Sugerir ao Presidente admissões e demissões de funcionários que se fizerem necessárias ao bom andamento dos trabalhos;

IV - Secretariar todas as reuniões da Diretoria, do Conselho Deliberativo e da Assembleia;

V - Realizar as despesas previstas no orçamento para a execução dos planos aprovados;



- VI - Apresentar ao Presidente, ao fim de cada ano de mandato, o relatório da aplicação dos recursos atribuídos à Secretaria Executiva e de todas as atividades desenvolvidas pela mesma;
- VII - Solicitar ao Presidente autorização para realizar despesas extraordinárias;
- VIII - Propor ao Presidente assuntos para as agendas das reuniões da Assembleia, do Conselho Deliberativo e da Diretoria;
- IX - Propor ao Presidente a criação de Comissões, Grupos de Trabalho ou órgãos de assessoramento de programas, ou projetos;
- X - Manter atualizado inventário dos bens pertencentes à ABRASCO, com a escrituração contábil para pronto exame da Diretoria ou do Conselho Fiscal;
- XI - Movimentar recursos da ABRASCO com a autorização expressa do Presidente;
- XII - Exercer outras atividades peculiares ao cargo, ou que lhe venham a ser atribuídos pelo Presidente.
- XIII - Supervisionar a arrecadação das contribuições dos associados e dos recursos e donativos que a ABRASCO receber;
- XIV - Supervisionar os pagamentos autorizados pelo Presidente;
- XV - Supervisionar a contabilidade da ABRASCO;
- XVI - Apresentar ao Presidente, anualmente, o balanço financeiro da ABRASCO;
- XVII - Apresentar ao Presidente as prestações de contas referentes ao ano que precede à reunião do Conselho Deliberativo;
- XVIII - Supervisionar a atualização constante do patrimônio da ABRASCO;
- XIX - Supervisionar os depósitos em conta bancária de todos os recursos financeiros da ABRASCO.

Art. 48. São atribuições do Secretário Executivo Adjunto:

- I - Auxiliar o Secretário Executivo visando o bom desempenho dos trabalhos;
- II - Substituir o Secretário Executivo nas suas ausências e impedimentos assumindo todas as funções por ele exercidas.

TÍTULO VII DAS REUNIÕES DA ABRASCO

CAPÍTULO I DOS TIPOS DE REUNIÃO

Art. 49. Anualmente, e preferentemente por ocasião dos Congressos, a Associação realizará uma reunião geral para análise e discussão dos fins estabelecidos nos art. 3º e 4º, dos instrumentos utilizados para a consecução destes, bem como de qualquer tema cuja inclusão se mostre de interesse para a área da saúde coletiva.

Art. 50. Reuniões extraordinárias de caráter científico a nível local, nacional ou internacional visando a consecução dos fins propostos e norteadores das atividades da Associação, poderão ser realizadas em qualquer época.

Art. 51. Às reuniões da Associação, de caráter geral ou científico, poderão comparecer todos aqueles que tenham interesse ou afinidade - no caso de tema específico - no campo de saúde coletiva, sejam profissionais, docentes ou pesquisadores.

CAPÍTULO II DA ORGANIZAÇÃO E ESTRUTURA DAS REUNIÕES

Art. 52. A Reunião Anual da ABRASCO terá duas partes:



I - Administrativa;

II - Técnica.

§ 1º - A parte administrativa da Reunião Anual constará das reuniões da Diretoria, do Conselho Deliberativo e da Assembleia Geral, de conformidade com o estabelecido neste Estatuto.

§ 2º - A parte técnica serão os Congressos da ABRASCO.

Art. 53. A parte administrativa da Reunião da ABRASCO será de competência exclusiva da Diretoria e da Secretaria Executiva.

Art. 54. O funcionamento das Reuniões Técnicas da ABRASCO será da responsabilidade da instituição patrocinadora e da Secretaria Executiva, através de recursos alocados especificamente para tal fim.

TÍTULO VIII DO PROCESSO ELEITORAL

CAPÍTULO I DAS NORMAS GERAIS

Art. 55. Estas normas aplicam-se às eleições para o Conselho Deliberativo e para a Diretoria da ABRASCO.

Art. 56. As eleições serão realizadas no prazo máximo de 60 (sessenta) dias e no mínimo de 15 (quinze) dias que antecederem o término dos mandatos vigentes.

Art. 57. Será garantida por todos os meios democráticos a lisura dos pleitos eleitorais, assegurando se condições de igualdade às chapas concorrentes, quando for o caso, em todo o processo eleitoral.

CAPÍTULO II DOS ELEITORES

Art. 58. São considerados eleitores todos os associados da ABRASCO em dia com suas obrigações estatutárias, salvo disposição em contrário neste Estatuto.

Parágrafo único - Os novos associados terão direito a voto quando a associação se fizer até, no mínimo, 24 (vinte e quatro) horas antes do início da Assembleia Geral;

CAPÍTULO III DOS CANDIDATOS

Art. 59. São candidatos a cargos eletivos, todos os associados institucionais, individuais e individuais fundadores da ABRASCO, em dia com suas obrigações estatutárias.

§ 1º - São candidatos ao Conselho Deliberativo somente associados institucionais.

§ 2º - São candidatos a cargos da Diretoria somente os associados individuais e individuais fundadores.

CAPÍTULO IV DA INELEGIBILIDADE

Art. 60. Será inelegível todo associado que:



I - Tendo exercido cargo de administração na entidade, não tiver definitivamente aprovadas suas contas em função do exercício.

II - Que houver lesado o patrimônio de qualquer outra entidade, com sentença transitada em julgado.

III - São inelegíveis, além das pessoas impedidas por lei especial, os condenados a pena que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos; ou por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato; ou contra a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra as normas de defesa da concorrência, contra as relações de consumo, a fé pública ou a propriedade, enquanto perdurarem os efeitos da condenação.

CAPÍTULO V DA CONVOCAÇÃO

Art. 61. As eleições serão convocadas por edital, com antecedência máxima de 60 (sessenta) dias e mínima de 45 (quarenta e cinco) dias contados da data de realização do pleito.

§ 1º - Cópia do edital a que se refere este artigo deverá ser afixada na sede da ABRASCO e publicado nos órgãos oficiais de comunicação da Associação, inclusive mídias eletrônicas, tais como o sítio oficial na internet da Associação.

§ 2º - O edital de convocação das eleições deverá ter, obrigatoriamente, sob pena de nulidade da convocação:

I - data, horário, local e forma de votação;

II - prazo para registro de chapa e horário de funcionamento da secretaria;

Art. 62. No mesmo prazo mencionado no artigo anterior, deverá ser publicado aviso resumido do Edital no Boletim da Associação.

CAPÍTULO VI DA COMPOSIÇÃO E FORMAÇÃO DA COMISSÃO ELEITORAL

Art. 63. O processo eleitoral será coordenado e conduzido por uma comissão eleitoral composta de 03(três) membros associados, convocados pela Diretoria.

§ 1º - Ocorrendo empate na votação e na ausência de outra forma de solução, a comissão eleitoral poderá submeter a questão à apreciação de assembleia Geral extraordinária convocada nos termos deste estatuto especificamente para este fim.

§ 2º - Cada chapa concorrente poderá indicar um representante para atuar junto à Comissão Eleitoral, sem direito a voto.

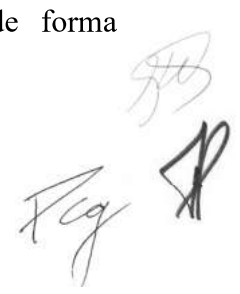
CAPÍTULO VII DAS INSCRIÇÕES

Art. 64. As inscrições serão dirigidas à Secretaria Executiva da ABRASCO mediante requerimento.

§ 1º - Para efeito do disposto neste artigo, a Comissão Eleitoral designará a Secretaria da ABRASCO, durante o período dedicado ao registro de chapas, com expediente normal de 06h diárias, onde permanecerá pessoa habilitada para atender aos interessados, prestar informações concernentes ao processo eleitoral, receber documentações e fornecer recibos.

§ 2º - Os candidatos ao Conselho Deliberativo farão inscrições institucionais, de forma individualizada.

§ 3º - Os candidatos à Diretoria farão sua inscrição como Chapa previamente constituída.



Art. 65. No encerramento regular do prazo para registro de chapas, a Comissão Eleitoral providenciará a imediata lavratura da ata correspondente, consignando cópia aos representantes das chapas e delegados inscritos.

Art. 66. No prazo de 72h (setenta e duas horas) a contar do encerramento do prazo de registro, a Comissão Eleitoral divulgará a relação nominal das chapas e instituições inscritos e declarará aberto prazo de 05 (cinco) dias para impugnação.

Art. 67. Ocorrendo renúncia formal de candidato, a Comissão Eleitoral afixará cópia desse pedido em quadro de aviso para conhecimento dos associados.

Art. 68. A chapa só poderá concorrer com o número completo de integrantes aos cargos da Diretoria.

CAPÍTULO VIII DO PROCESSO DE VOTAÇÃO

Art. 69. O processo de votação será realizado por meio de votos por correspondência ou voto direto em urna durante o período especificado pela Comissão Eleitoral.

§ 1º - O Presidente da Comissão Eleitoral dará conhecimento aos eleitores das presentes Normas e da forma de realização da votação através dos meios que julgar necessários.

§ 2º - O voto é secreto.

§ 3º - O período de votação, através de correspondência, será fixado pela Comissão Eleitoral.

§ 4º - Os votos dos eleitores institucionais serão depositados em urna específica.

§ 5º - Os votos dos eleitores individuais serão depositados, da mesma forma, em urna específica.

§ 6º - A Comissão Eleitoral remeterá para a residência ou endereço indicado pelos eleitores, sobrecarta apropriada e cédula eleitoral para que ele possa exercer o seu direito de votar.

§ 7º - Os votos de que tratam o parágrafo anterior deverão chegar à Comissão eleitoral até o momento da abertura das urnas, não sendo considerados os que chegarem posteriormente a este prazo.

§ 8º - Os votos por correspondência serão encaminhados à comissão eleitoral para a devida conferência na lista de votantes.

§ 9º - Entendendo a Comissão Eleitoral que o eleitor é apto ao exercício do voto, fará depositar o seu voto em urnas específicas para eleitores individuais e para votos dos representantes institucionais.

§ 10º - A cédula será única, devidamente rubricada por componentes da Comissão Eleitoral.

CAPÍTULO IX DA APURAÇÃO

Art. 70. O processo de votação será realizado por meio de votos eletrônicos ou votos diretos em urna durante o período especificado pela Comissão Eleitoral.

§ 1º - Serão considerados votos nulos aqueles que estiverem rasurados, ou que impossibilite a identificação da expressão de vontade do eleitor.

§ 2º - Finda a apuração, o Presidente da Comissão Eleitoral proclamará eleita a Chapa da Diretoria ou candidaturas ao Conselho Deliberativo, vencedores por maioria simples.

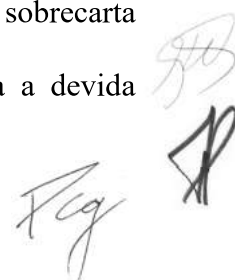
§ 3º - A Comissão Eleitoral examinará todos os recursos interpostos pelos interessados.

§ 4º - O período de votação, através de meio eletrônico, será fixado pela Comissão Eleitoral.

§ 5º - A Comissão Eleitoral remeterá para o endereço eletrônico indicado pelos eleitores sobrecarta apropriada e cédula eleitoral para que ele possa exercer seu direito de votar.

§ 6º - Os votos por meio eletrônico serão encaminhados à Comissão Eleitoral para a devida conferência na lista de votantes.

§ 7º - Os casos omissos serão resolvidos pela Comissão Eleitoral.



Art. 71. Aplicam-se às eleições as regras relativas a quorum e “peso de voto” previstas no Título IV, Capítulo I deste estatuto.

CAPÍTULO X DA PROCLAMAÇÃO

Art. 72. Os vencedores serão proclamados eleitos logo após o término da apuração e do exame de eventuais recursos interpostos pelos interessados.

CAPÍTULO XI DA POSSE

Art. 73. Proclamados os resultados, o Presidente da Comissão Eleitoral dará posse aos eleitos que receberão os cargos em cerimônia de transmissão a ser definida de comum acordo com a Diretoria anterior.

TÍTULO IX DO IMPEDIMENTO, DO ABANDONO E DA PERDA DE MANDATO DOS MEMBROS DO SISTEMA DIRETIVO

CAPÍTULO I DO IMPEDIMENTO

Art. 74. Ocorrerá impedimento quando verificada a perda dos requisitos considerados indispensáveis para acatamento de integrantes da Associação na qualidade de associado, individual ou institucional.

CAPÍTULO II DO ABANDONO DA FUNÇÃO

Art. 75. Considera-se abandono da função quando o seu exercente deixar de comparecer, em cada período anual, à metade das reuniões convocadas pela Diretoria ou Conselho Deliberativo, conforme o caso, salvo causa justificável.

CAPÍTULO III DA PERDA DO MANDATO

Art. 76. Os membros do sistema diretivo poderão perder o mandato nos seguintes casos:

- I - Malversação ou dilapidação do patrimônio social da ABRASCO;
- II - Grave violação deste estatuto;
- III - Reincidir sem motivo justo a ausência prevista no artigo anterior.

Art. 77. A declaração da perda do mandato será procedida pelo órgão do sistema diretivo que integre o acusado, através de declaração de perda do mandato.

TÍTULO X DO PATRIMÔNIO E DAS FONTES DE RECURSOS

CAPÍTULO I DO PATRIMÔNIO DA ABRASCO



Art. 78. O patrimônio da Associação compreenderá:

- I - Bens móveis ou imóveis, adquiridos ou recebidos em doação;
- II - Legados e doações;
- III - Saldos orçamentários.

CAPÍTULO II **DAS FONTES DE RECURSOS DA ABRASCO**

Art. 79. As fontes de recursos da Associação são constituídas por:

- I - Contribuição dos associados institucionais e individuais;
- II - Auxílios, recursos de convênios e subvenções;
- III - Outros recursos provenientes de prestação de serviço ou cooperação técnica por meio de acordos, contratos, convênios e termos de parcerias firmadas com organizações públicas ou privadas, nacionais ou internacionais;
- IV - Recursos da ABRASCO Livros CNPJ 02.152.820/0001-24;
- V - Assinaturas de revista.

§ 1º - As quotas de anuidades dos associados institucionais, individuais e individuais fundadores serão determinadas anualmente pela Diretoria, "ad referendum" do Conselho Deliberativo.

§ 2º - A ABRASCO poderá aplicar no mercado financeiro recursos e saldos eventuais com o objetivo de aumentar os seus recursos financeiros para o cumprimento dos seus programas.

§ 3º - Os rendimentos da ABRASCO Livros se destinarão exclusivamente à consecução dos objetivos da Associação.

TÍTULO XI **DA DISSOLUÇÃO E/OU EXTINÇÃO DA ASSOCIAÇÃO**

CAPÍTULO I **DA FORMA DE DISSOLUÇÃO E/OU EXTINÇÃO**

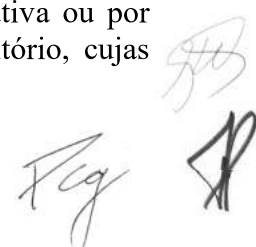
Art. 80. A Associação poderá ser dissolvida e/ou extinta por decisão da Assembleia Geral, especialmente convocada para este fim, em caráter extraordinário, por voto da maioria absoluta dos associados.

CAPÍTULO II **DA DESTINAÇÃO DO PATRIMÔNIO**

Art. 81. Em caso de dissolução e/ou extinção da Associação, seu patrimônio líquido remanescente será doado a entidade congênere de fins não econômicos, expressamente indicada, que tenha sede e exerça atividades semelhantes as especificadas neste Estatuto e que esteja legalmente constituída, tudo com aprovação na mesma assembleia geral que decidiu pela dissolução e/ou extinção da associação.

TÍTULO XII **DAS DISPOSIÇÕES GERAIS E TRANSITÓRIAS**

Art. 82. Por demanda organizada de Associados, por solicitação da Secretaria Executiva ou por deliberação própria, a Diretoria poderá criar grupos de caráter permanente ou transitório, cujas atribuições e organizações serão definidas em regimento.



Art. 83. Os cargos eletivos da Associação não serão remunerados, sob qualquer forma, cabendo tão somente o recebimento de diárias e passagens quando em viagens a serviço da Associação.

§ 1º - A ABRASCO poderá, contudo, contar com empregados, voluntários, estagiários e bolsistas, bem como com a colaboração esporádica de profissionais, além de atuar por meio de serviços de terceiros, pessoas físicas ou jurídicas, contratadas ou conveniadas na forma da legislação específica em vigor;

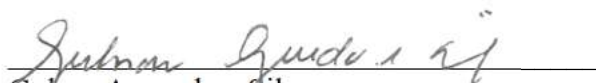
§ 2º - A ABRASCO poderá conferir e implementar bolsas de Estudo, Ensino e Pesquisa, em acordo com a legislação específica em vigor.

Art. 84. Os casos omissos e não previstos no presente estatuto serão dirimidos pelo Presidente, "ad referendum" da Assembleia Geral.

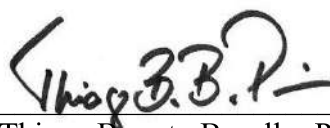
Art. 85. A Secretaria Executiva manterá em sua sede um centro de memória, o qual servirá como subsídio para a sua história.

Art. 86. O presente estatuto altera o originalmente aprovado em assembleia geral, realizada em 29 de abril de 1981, bem como aquele reformado pela assembleia geral de 14 de novembro de 2013, entrando em vigor na data de sua aprovação, preservando, todavia, os prazos dos mandatos eletivos em vigor.

Rio de Janeiro, 26 de setembro de 2019.

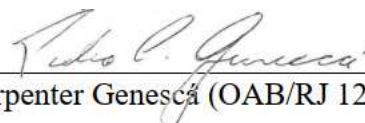


Guímar Azevedo e Silva
Presidente da Assembleia



Thiago Barreto Bacellar Pereira
Secretário da Assembleia

Visto Advogado: _____



Pedro Carpenter Genesca (OAB/RJ 121.340)

Registro Civil de Pessoas Jurídicas

Comarca da Capital do Rio de Janeiro
Rua México, 148, 3º andar, Centro

CERTIFICO A AVERBAÇÃO NA MATRÍCULA, PROTOCOLO E DATA ABAIXO

Matr. 96222


202108091114468 26/08/2021

Emol: 230,72 Tributo: 78,45 Reemb.: 3.56

Selo: EDNC 48645 JUL

Consulte em <https://www3.tjrj.jus.br/sitepublico>

Verifique autenticidade em rcpj.com.br ou pelo QRCode ao lado



Rodolfo P. de Moraes
Oficial





ATA DA ASSEMBLEIA GERAL ORDINÁRIA DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA - ABRASCO


CNPJ: 00.665.448/0001-24


No dia 30 do mês de julho de 2021, por meio da plataforma Zoom, foi realizada virtualmente a Assembleia Geral Ordinária da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO). Conforme Edital de Convocação para o específico fim, a Assembleia Geral teve início às 10h30min, em segunda convocação, reunindo 363 (trezentos e sessenta e três) presentes, cuja lista de presença encontra-se em anexo a este instrumento. A pauta proposta para Assembleia Geral ordinária obedeceu a seguinte ordem: **1º) Apresentação de relatório de atividades e prestação de contas da diretoria da ABRASCO – Gestão 2018/2021 e parecer do Conselho Deliberativo da ABRASCO. 2º) Conclusão do Processo Eleitoral e Proclamação de Resultados. 3º) Posse dos eleitos para a nova Diretoria e Conselho Deliberativo da ABRASCO.** De acordo com o Estatuto Social da ABRASCO, a Assembleia Geral foi conduzida por Gulnar Azevedo e Silva, presidente da Associação, devidamente assessorado por mim, secretário executivo da ABRASCO, cabendo-me secretariar a ocasião. **1º) Apresentação de relatório de atividades e prestação de contas da diretoria da ABRASCO – Gestão 2018/2021 e parecer do Conselho Deliberativo da ABRASCO:** Conforme estabelecido na convocação, foi apresentado o relatório de atividades da Associação, bem como o resumo da situação financeira da entidade no período. O relatório foi aprovado por unanimidade e sem ressalvas pela Assembleia. **2º) Conclusão do Processo Eleitoral e proclamação de resultados:** Dando prosseguimento aos trabalhos da Assembleia Geral, foi convocada a presidente da Comissão Eleitoral, Rosely Sichieri, que assumiu a condução da mesa para fins de relatar o processo eleitoral, bem como tornar público os resultados obtidos na votação. De acordo com o Estatuto Social da ABRASCO, deu-se início à conclusão do processo eleitoral, triênio 2021-2024, que obedeceu as seguintes etapas: 1º) Edital de convocação - 31 de maio de 2021; 2º) Inscrição de chapas para a Diretoria e de instituições para o Conselho Deliberativo - 31 de maio a 15 de junho de 2021; 3º) Prazo para impugnação de chapas e de instituições ao Conselho de 2021; 4º) Apresentação dos resultados, concluindo o processo eleitoral, e posse da nova Diretoria e Conselho Deliberativo, então, eleitos - 30 de julho de 2021. A Comissão Eleitoral teve a seguinte composição: Rosely Sichieri (Presidente), Márcia Guimarães de Mello Alves (1ª Secretária) e Adelyne Maria Mendes Pereira (2ª Secretária). A Comissão, no uso de suas atribuições, de acordo com o Estatuto Social, apresentou os seguintes dados à plenária: a ABRASCO conta em seu quadro com um total de 2143 associados individuais adimplentes e 39 associados institucionais adimplentes. O Colégio Eleitoral foi composto por estes associados adimplentes. A apuração dos votos ocorreu de forma tranquila, em escrutínio secreto, no dia 30 de julho, das 08h10min às 08h17min, quando foram apurados o conjunto dos votos institucionais e individuais. A presidente da Comissão Eleitoral apresentou, na Assembleia Geral, os seguintes resultados: dos 2143 associados individuais aptos, 787 (36,72%) exerceram o direito ao voto e dos 39 associados institucionais aptos, foram 27 votantes (69,23%). Na eleição para a Diretoria, considerando os votos individuais, foram 771 votos (97,97%) na Chapa Resistir e Avançar, 09 votos (1,14%) em branco e 07 votos nulos (0,89%). Entre os associados institucionais foram 26 votos (96,30%) na Chapa Resistir e Avançar e 01 voto (3,70%) em branco. Na eleição para o Conselho, a votação foi a seguinte: 684 votos individuais e 25 institucionais no DMP/FMUSP, 679 votos individuais e 24 institucionais na FCBS/UFVJM, 675 votos individuais e 24 institucionais no ISC/UFBA, 664 votos individuais e 25 institucionais no PPGSC/UFPB, 655 votos individuais e 24 institucionais no DMS/FM/UFPEL, 644 votos individuais e 23 institucionais no DSC/EE/UFRGS, 629 votos individuais e 23 institucionais na ENSP/Fiocruz, 627 votos individuais e 23 institucionais no PPGSC/UFSC, 610 votos individuais e 23 institucionais no IMS/UERJ, 592 votos individuais e 23 institucionais no PPGSC/UEA, 591 votos individuais e 23 institucionais no IESC/UFRJ. O resultado da votação foi aclamado pela Assembleia. **3º) Eleição e Posse da Nova Diretoria e**



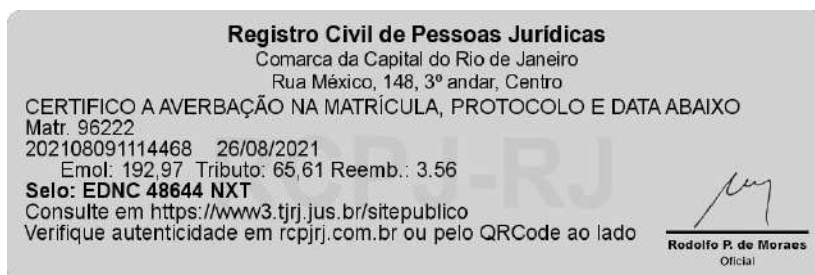
Conselho Deliberativo da ABRASCO: Foi eleita a diretoria para a mandato 2021-2024 presidida por ROSANA TERESA ONOCKO CAMPOS e seus vice-presidentes: BERNADETE PEREZ COELHO, CLÁUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES, ESTELA MARIA MOTTA LIMA LEÃO AQUINO, DEIVISSON VIANNA DANTAS DOS SANTOS, DIANA ANUNCIAÇÃO, LIGIA REGINA FRANCO SANSIGOLO KERR, MARÍLIA CRISTINA PRADO LOUVISON, REINALDO FELIPPE NERY GUIMARÃES, RENI BARSAGLINI e RÔMULO PAES DE SOUSA. Também foi anunciado o Conselho Deliberativo eleito, composto por: Ana Paula Nogueira Nunes (FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE/UFVJM), Anaclaudia Gastal Fassa (DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL DA FACULDADE DE MEDICINA/UFPEL), Antonio Fernando Boing (PPG EM SAÚDE COLETIVA/UFSC), Carlos Machado de Freitas (ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA/FIOCRUZ), Tatiana Engel Gerhardt (DEPARTAMENTO DE SAÚDE COLETIVA DA ESCOLA DE ENFERMAGEM/UFRGS), Fernando José Herkrath (PPG EM SAÚDE COLETIVA/UEA), Paulo Eduardo Xavier Mendonça (INSTITUTO DE ESTUDOS EM SAÚDE COLETIVA/UFRJ), Paulo Henrique de Almeida Rodrigues (INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL/UERJ), Isabela Cardoso de Matos Pinto (INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA/UFBA), Lilia Blima Schraiber (DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA DA FACULDADE DE MEDICINA/USP), Pedro José Santos Carneiro Cruz (PPG EM SAÚDE COLETIVA/UFPB). Nada mais havendo a tratar foi encerrada a reunião às 11h58min, da qual esta é fiel registro, posto que segue assinada pela presidente da ABRASCO, pela presidente da Comissão Eleitoral e por mim, que secretariei a referida Assembleia e lavrei a presente Ata.

Rio de Janeiro, 30 de julho de 2021.


Gulnar Azevedo e Silva
Presidente da Assembleia Geral


Thiago Barreto Bacellar Pereira
Secretário da Assembleia Geral


Rosely Sichieri
Presidente da Comissão Eleitoral



PROCURAÇÃO *ad judicia*

Associação Brasileira de Saúde Coletiva, pessoa jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, constituída na forma da lei, registrada no CNPJ sob o nº **00.665.448/0001-24**, com sede na Avenida Brasil, 4.365, Prédio do Centro de Estudos, Políticas e Informação em Determinantes Sociais da Saúde (CEPI-DSS), Campus da Fundação Oswaldo Cruz, Manguinhos, Rio de Janeiro/RJ, CEP 21.040-900, na pessoa de sua representante nos termos de seu Estatuto Social, por sua presidente **Rosana Teresa Onocko Campos**, argentina, médica, RNE V175539-1, emitido pela PF/SP, e inscrita no CPF nº 214.363.998-82, vem pelo presente instrumento outorgar procuração *ad judicia* à advogada **SUSANA RODRIGUES CAVALCANTI VAN DER PLOEG**, inscrita no CPF 013.497.154-63 e na **OAB/MG 181.599**, com escritório na Rua da Gamboa, 246, Santo Cristo, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 20220-325, concedendo-lhe poderes da cláusula *ad judicia et extra*, inclusive substabelecer com reserva de poderes, especificamente para apresentação de subsídio ao exame técnico e/ou processo administrativo de nulidade perante o INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial relacionado à patente de invenção **BR112020006783-0**.

Rio de Janeiro, 22 de fevereiro de 2024.



Rosana Teresa Onocko Campos

Presidente

Associação Brasileira de Saúde Coletiva