



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO

N.º do Pedido: BR102012009317-0 **N.º de Depósito PCT:**
Data de Depósito: 20/04/2012
Prioridade Unionista: -
Depositante: Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG (BRMG)
Inventor: Joel José Passos, Rubén Dario Sinisterra Milán, Robson Augusto Souza dos Santos
Título: "PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE INCLUSÃO ENVOLVENDO CICLODEXTRINAS E FÁRMACOS, USANDO UM SISTEMA DE FLUXO CONTÍNUO "

PARECER

O BR102012009317-0 teve a anuência prévia concedida pela ANVISA (parecer de anuência nº 510/19/COOPI/GGMED/ANVISA de 04/05/2020 – DOU nº 184 de 23/09/2019), conforme notificado na RPI 2545, de 15/10/2019. De acordo com a Portaria Interministerial No 1.065/2012, daremos prosseguimento ao exame técnico do referido pedido de patente.

Através da petição nº 870190106165 de 21/10/2019, a requerente respondeu tempestivamente ao parecer de exigência de pré-exame (despacho 6.21) notificado na RPI 2533 de 23/07/2019, apresentando um novo quadro reivindicatório com um total de 10 reivindicações, além de seus argumentos em favor do mérito do pedido, os quais serão considerados no presente exame.

O presente pedido se refere a um processo de preparação de compostos de inclusão em fluxo contínuo envolvendo fármacos e ciclodextrinas acoplado a um equipamento de spray dryer. Segundo a requerente o processo permite um melhor controle da injeção e do fluxo do fármaco, preferencialmente, cloridrato de sertralina e ou a sertralina base; e de um veículo, este podendo ser as ciclodextrinas naturais (α (alfa), β (beta) ou γ (gama) ciclodextrinas) ou ciclodextrinas semissintéticas, derivados alquil, hidroxialquil, hidroxipropil, acil, ou poli-ciclodextrinas, preferencialmente a β -ciclodextrina. Além disso, o processo permite melhor controle da temperatura, que é fundamental para que ocorra a inclusão, bem como um controle opcional da pré-mistura dos mesmos.

Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas			
Elemento	Páginas	n.º da Petição	Data
Relatório Descritivo	1-34	014120000843	20/04/2012
Quadro Reivindicatório	1-6	870190106165	21/10/2019
Desenhos	1-7	014120000843	20/04/2012
Resumo	1	014120000843	20/04/2012

Quadro 2 – Considerações referentes aos Artigos 10, 18, 22 e 32 da Lei n.º 9.279 de 14 de maio de 1996 – LPI		
Artigos da LPI	Sim	Não
A matéria enquadra-se no art. 10 da LPI (não se considera invenção)		x
A matéria enquadra-se no art. 18 da LPI (não é patenteável)		x
O pedido apresenta Unidade de Invenção (art. 22 da LPI)	x	
O pedido está de acordo com disposto no art. 32 da LPI	x	

Comentários/Justificativas:

O quadro reivindicatório apresentado por meio da petição 870190106165, de 21/10/2019, não apresenta matéria que se enquadre nos artigos 10 e 18 da LPI.

Adicionalmente, a matéria reivindicada compreende um único conceito inventivo e está limitada ao conteúdo inicialmente revelado no pedido de patente, atendendo ao disposto nos artigos 22 e 32 da LPI.

Quadro 3 – Considerações referentes aos Artigos 24 e 25 da LPI		
Artigos da LPI	Sim	Não
O relatório descritivo está de acordo com disposto no art. 24 da LPI		x
O quadro reivindicatório está de acordo com disposto no art. 25 da LPI		x

Comentários/Justificativas:

A reivindicação 1 não é clara na medida em que não define as faixas de temperatura, fluxo e vazão de gás nos quais as etapas (a) a (i) do processo de inclusão devem ser executadas. Além disso, da forma como foi redigida, esta reivindicação sugere que processo para o preparo do complexo de inclusão ora pleiteado se dê pela inclusão de sertralina e losartan em ciclodextrina concomitantemente. No entanto, o relatório descritivo do presente pedido indica um processo de obtenção de um complexo de inclusão contendo um fármaco e ciclodextrina, dos quais: sertralina/ciclodextrina e losartan/ciclodextrina, no caso um isoladamente do outro.

Ademais, a reivindicação 1 também não é clara quanto a matéria que pretende proteger pois indica que o processo em questão refere-se a inclusão de fármacos, em geral, mas a seguir na etapa a do processo relata que os fármacos incluídos são sertralina (pouco solúvel) e losartan (solúvel). Consequentemente, as reivindicações dependentes 2-7 que guardam ligação com a reivindicação 1 também não são claras quanto a matéria que pretendem proteger uma vez que as referidas reivindicações limitam os fármacos a serem incluídos em ciclodextrina aos fármacos que são pouco solúveis. Em suma, a redação das reivindicações está conflitante pois aparentemente a reivindicação principal é mais restrita (refere-se apenas a sertralina e o losartan) do que as reivindicações dependentes que se referem a fármacos pouco solúveis.

Apesar do relatório descritivo mencionar que o complexo de inclusão poder ser executado em vários tipos de ciclodextrinas, verifica-se que não há como extrapolar, dos exemplos ilustrativos, para todas as ciclodextrinas mencionadas sem excessiva experimentação pelo técnico no assunto. Neste contexto deve ser colocado que o complexo de inclusão depende da interação entre o fármaco e a ciclodextrina e como as ciclodextrinas não possuem o mesmo tamanho de cavidades e os mesmos radicais, as interações químicas podem ser diferentes de acordo com a ciclodextrina empregada. Assim, considera-se que só há suficiente descrição para a realização da obtenção de complexos de ciclodextrinas com beta ciclodextrina.

As reivindicações 7 e 9 englobam um número extremamente grande de compostos/substâncias, no entanto, o relatório descritivo apresenta suporte apenas para o processo de preparação de complexos de inclusão contendo fármacos pouco solúveis (cujo exemplo representativo foi a sertralina) e fármacos solúveis (cujo exemplo representativo foi o losartan). Assim, as referidas reivindicações não estão completamente suportadas pelo relatório descritivo e o pedido não está suficientemente descrito.

Face a todo supracitado, observa-se que o relatório descritivo não permite que um técnico no assunto reproduza a obtenção de complexos de inclusão em ciclodextrina com todo fármaco relatado nas reivindicações 7 e 9 sem extensiva experimentação, o que contraria o art. 24 da LPI. Consequentemente, o quadro reivindicatório não atende ao art. 25 da LPI.

Ainda no contexto da execução do processo do presente pedido, na página 18 do relatório descritivo existe a indicação de que o fluxo do aspirador do spray-dryer pode variar de 0 a 40m³/h, no entanto, um fluxo de zero (0) não permite o movimento de entrada da solução a ser vaporizada dentro do equipamento de spray dryer.

Quadro 4 – Documentos citados no parecer		
Código	Documento	Data de publicação
D1	WO02080910 A1	17/10/2002
D2	EP1793862B1	23/03/2011
D3	WO2005117911A2	15/12/2005
D4	US6720003B2	13/04/2004

D5	US7037928B2	02/05/2006
D6	INTEMACIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, (1989), vol. 56, págs 249 – 259	1989
D7	EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, vol. 73, págs 121 – 129	2009

Quadro 5 – Análise dos Requisitos de Patenteabilidade (Arts. 8.º, 11, 13 e 15 da LPI)		
Requisito de Patenteabilidade	Cumprimento	Reivindicações
Aplicação Industrial	Sim	1-10
	Não	-
Novidade	Sim	1-10
	Não	-
Atividade Inventiva	Sim	1-6 (parcialmente), 8 (parcialmente)
	Não	1-6 (parcialmente), 8 (parcialmente)

Comentários/Justificativas:

Alegações da Requerente:

A Requerente pontua que os documentos do estado da técnica listados não são considerados de particular relevância e não comprometem a novidade e atividade inventiva da matéria reivindicada. Reitera que o presente pedido se refere a um processo de preparação de compostos de inclusão envolvendo ciclodextrinas e fármacos, usando um sistema de fluxo contínuo acoplado a um equipamento de spray dryer.

Acrescenta que vários artigos citam o uso do processo spray dryer na preparação de compostos de inclusão envolvendo ciclodextrinas e fármacos, assim como os citados pelo examinador (SHAN-YANG ET AL., 1989 e MARQUES, H. C. ET AL. 2009). No entanto, os trabalhos apresentados relatam a preparação de compostos de inclusão apenas pela pré mistura das soluções de fármacos e ciclodextrina, seguido de secagem, não sendo introduzidas inovações nas preparações.

Em outro aspecto, pontua que a preparação de compostos de inclusão envolvendo fármacos e ciclodextrina, pelo processo spray drying convencional, consiste basicamente em preparar soluções e ou suspensões de ciclodextrinas e fármacos isoladamente, as quais são posteriormente misturadas e deixadas sob agitação por um dado período de tempo, sendo a mistura resultante injetada no equipamento spray dryer. No entanto, o processo spray drying desses documentos apresenta limitações frente ao processo reivindicado em BR 102012009317-0. Adiciona que diferentemente dos processos já citados, BR 102012009317-0

apresenta modificações no processo de preparação dos compostos de inclusão que permitem um melhor controle da injeção e do fluxo dos fármacos e da ciclodextrina, bem como a pré-mistura dos mesmos, além do controle da temperatura em faixas mais reduzidas, necessário para ocorrer a inclusão.

Declara que corrigiu a numeração das reivindicações no quadro reivindicatório apresentado e que anexou o conteúdo da antiga reivindicação 5 à reivindicação principal para tornar-lá mais clara e precisa.

Por fim, por entender que o pedido atende aos requisitos e condições de patenteabilidade, solicita o deferimento do mesmo.

Análise das alegações da Requerente e preenchimento dos requisitos de patenteabilidade:

Aplicação Industrial:

A matéria das reivindicações 1-10 é passível de ser aplicada industrialmente.

Novidade:

Processos para inclusão de fármacos em ciclodextrinas são amplamente divulgados pelo estado da técnica (D1- D7), incluindo dos fármacos sertralina (D3) e losartan (D1). No entanto, os processos pelos quais esses complexos de inclusão são obtidos na forma de um pó geralmente envolvem processos de liofilização, e, apesar do estado da técnica também sugerir o emprego do spray-dryer como uma técnica para secar os complexos de inclusão, nenhum dos documentos citados revela um processo de secagem do complexo de inclusão utilizando spray dryer no qual a inclusão e o fluxo de alimentação do spray dryer sejam contínuos. Portanto, a matéria pleiteada nas reivindicações 1-6, 8 é nova.

Atividade Inventiva:

De acordo com o estado da técnica, D6, alguns fármacos formam complexos de inclusão com beta ciclodextrina apenas por moagem como o acetaminofen ou por spray dryer como acetaminofeno, warfarina, indometacina, hidrocortisona, indicando que a técnica empregada influencia na formação do complexo de inclusão fármaco ciclodextrina. Apesar do estado da técnica indicar que o spray dryer pode ser empregado para a obtenção do complexo de inclusão (fármaco/ciclodextrina) na forma de um pó, não há nenhum documento que ensine de que modo esse processo pode ser efetuado de forma que a Sertralina e ou o Losartan sejam eficientemente incluídos na ciclodextrina.

A partir do relatório descritivo, observa-se que condições específicas são necessárias para que haja inclusão do fármaco na ciclodextrina, de acordo com o seguinte trecho:

- *“Diferentemente dos documentos supracitados, a matéria tratada apresenta modificações no processo utilizado para preparar os compostos de inclusão. As modificações introduzidas permitem um melhor controle da injeção e do fluxo dos fármacos e da ciclodextrina, bem como da pré-mistura dos mesmos; além do controle da temperatura em faixas mais reduzidas, necessário para ocorrer a inclusão.” grifamos (Página 14, linhas 10-14)*

Corroborando a informação supracitada, a demonstração no relatório descritivo que um processo de inclusão empregando como método de secagem o spray dryer comum não logra êxito na inclusão da sertralina, evidenciando a necessidade de condições especiais para que a referida inclusão ocorra (sem fluxo contínuo conforme descrito em D6 não logra êxito na inclusão, ver também página 23 e figuras 2b e 2c do relatório descritivo) .

Assim, verifica-se que o processo como ora revelado, em condições determinadas de fluxo, temperatura do fluxo até o spray-dryer, temperatura de entrada e saída do spray-dryer, pressão do gás etc., permite a inclusão de certos fármacos em ciclodextrina, o que não podia ser inferido a partir do estado da técnica.

Deve igualmente ser colocado que diferentes ciclodextrinas possuem diferentes grupos químicos ou tamanhos de cavidades diferentes e não é possível, baseado no relatório descritivo, supor que toda e qualquer ciclodextrina seja capaz de formar complexos de inclusão com os fármacos mencionados. Assim, não é possível atribuir atividade inventiva para o processo de obtenção de complexos de ciclodextrina para todo e qualquer derivado de ciclodextrina com a sertralina ou o losartan.

Portanto, parte da matéria pleitada nas reivindicações 1-6, 8 pode ser considerada inventiva desde que as condições do processo, assim como o tipo de ciclodextrina estejam bem definidas na reivindicação principal, já que estas são características técnicas essenciais para que o processo de inclusão logre êxito.

Conclusão:

O pedido possui matéria detentora de novidade e atividade inventiva porém ainda não está apto a receber proteção patentária por reivindicar matéria para a qual não foi comprovado a atividade inventiva, pleitear matéria insuficientemente descrita e sem fundamentação no relatório descritivo. Assim, para que o pedido preencha os requisitos e condições de patenteabilidade (ver quadros 3 e 5 acima), as seguintes exigências deverão ser cumpridas:

- incluir na reivindicação principal, 1, as características técnicas essenciais do processo pleiteado, como tipo de ciclodextrina, no caso beta; temperatura do fluxo até o spray-dryer, temperatura de entrada e saída do spray-dryer, pressão do gás, especialmente a

temperatura da mistura dos ingredientes e de entrada e saída do spray dryer, que segundo a requerente deve ser baixa;

- reformular a reivindicação 1 de forma que o processo pleiteado seja uma alternativa para o losartan e sertralina e fique claro que o processo de inclusão é realizado para cada um deles individualmente;
- acrescentar o conteúdo da reivindicação 3 à reivindicação 1 para definir e precisar as condições do processo pleiteado;
- acrescentar o conteúdo da reivindicação 5 à reivindicação 1 para definir e precisar as condições do processo pleiteado;
- por ocasião das inclusões anteriores as reivindicações 3 e 5 serão canceladas;
- por ocasião da definição da ciclodextrina como beta ciclodextrina a reivindicação 6 será excluída.
- excluir as reivindicações 7, 9;
- renumerar e estabelecer as relações de dependência das reivindicações dependentes, onde couber.

O depositante deve responder a(s) exigência(s) formulada(s) neste parecer em até 90 (noventa) dias, a partir da data de publicação na RPI, de acordo com o Art. 36 da LPI.

Publique(m)-se a(s) exigência(s) técnica(s) (6.1).

Rio de Janeiro, 08 de dezembro de 2021.

Nilda de Moraes Silva
Pesquisador/ Mat. Nº 1316871
DIRPA / CGPAT I/DIFAR-I
Deleg. Comp.-Port. INPI/DIRPA Nº 002/11