



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

RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO

N.º do Pedido: BR102012033561-1 **N.º de Depósito PCT:**
Data de Depósito: 28/12/2012
Prioridade Unionista: -
Depositante: Universidade Federal de Minas Gerais (BRMG)
Inventor: Carlos Delfin Chávez Olórtegui, Camila Dias Lopes, Liza Figueiredo Felicori Vilela, Gabriela Guimarães Machado, Clara Guerra Duarte, Ricardo Machado de Ávila, Claude Granier, Frank Molina @FIG
Título: “Anticorpo monoclonal, processo de obtenção e uso no diagnóstico e tratamento do loxoscelismo ”

PARECER

Em 15/03/2021, por meio da petição nº 870210023974, o Depositante apresentou argumentações e modificações no quadro reivindicatório do pedido em resposta ao parecer emitido no âmbito da Portaria/INPI/PR N° 412/2020, notificado na RPI 2607 de 22/12/2020 segundo a exigência preliminar (6.22).

O Depositante apresentou sua manifestação técnica nesta petição, contendo novas vias do Resumo, Relatório Descritivo e Quadro Reivindicatório composto por **3** reivindicações. Tais vias foram aceitas, cabendo ressaltar que a matéria apresentada e corrigida não infringe o art. 32 da LPI e, desta maneira, foi utilizada no presente parecer.

Quadro referente à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, ao Conselho de Gestão do Patrimônio Genético – CGEN e Sequências Biológicas	Sim	Não
O pedido foi encaminhado à ANVISA (art. 229-C da LPI, incluído pela Lei 10.196/2001)	X	
A exigência ref. ao acesso ao patrimônio genético nacional foi emitida (Resol. INPI PR n.º 69/2013)	X	
O pedido refere-se a Sequências Biológicas	X	

Comentários/Justificativas

Anvisa

Por tratar-se de produto relacionado ao setor farmacêutico, o pedido foi encaminhado à ANVISA para o provimento das condições estabelecidas no Art. 229-C da Lei N° 10.196/01 que alterou a Lei N° 9.279/96 (LPI) (cf. despacho 7.4 publicado na RPI nº 2531 de 09/07/2019). Por meio do Ofício nº. 055/20/COOPI/GGMED/ANVISA, de 18/02/2020, a referida Agência concedeu a prévia anuência através do parecer técnico de anuência (055/20/COOPI/GGMED/ANVISA). Tendo em vista que o pedido foi anuído pela agência, publicou-se na RPI 2576 a notificação 7.5 em 19/05/2020.

Acesso ao patrimônio genético

O INPI emitiu a exigência de código 6.6.1 na RPI 2464 de 27/03/2018, para fins de manifestação do depositante quanto à ocorrência de acesso ao Patrimônio Genético nacional e/ou Conhecimento Tradicional Associado para obtenção do objeto do presente pedido. Não tendo havido manifestação do depositante no prazo de 60 (sessenta) dias contados a partir da publicação na RPI, o INPI deu prosseguimento ao exame técnico com o entendimento de que não houve acesso ao patrimônio genético nacional e/ou conhecimento tradicional associado, conforme consta no texto do despacho de código 6.6.1 publicado na RPI, de acordo com entendimento firmado pela Procuradoria Federal Especializada junto ao INPI (PFE-INPI) no Parecer nº 00001/2018/PROCGAB/PFE-INPI/PGF/AGU (Processo INPI nº 52400.002142/2018-30), publicado na RPI 2465 de 03/04/2018.

Através da petição 870180144115 de 24/10/2018, a requerente apresentou a declaração positiva de acesso à amostra de componente do patrimônio genético nacional, bem como o número de autorização de acesso (A16DC78).

Listagem de sequências

Por meio da petição Nº 014120003059 de 28/12/2012 a Requerente apresentou a Listagem de Sequência em formato eletrônico, entretanto não está de acordo com as “Regras para apresentação e reapresentação de sequências de aminoácidos e de nucleotídeos na “listagem de sequências” no formato OMPI ST.26, segundo a Portaria INPI/PR nº 405, de 21/12/2020: no campo 120 o título não confere exatamente com o constante na petição e verifica-se a ausência dos campos 140 e 141.

Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas			
Elemento	Páginas	n.º da Petição	Data
Relatório Descritivo	1–16	014120003059	28/12/2012
Listagem de sequências em formato impresso	-	-	-
Listagem de sequências*	Código de Controle	014120003059	28/12/2012
Quadro Reivindicatório	1	870210023974	15/03/2021
Desenhos	1–5	014120003059	28/12/2012
Resumo	1	014120003059	28/12/2012

**Listagem de sequências em formato eletrônico referente ao código de controle 463F7EB32E02753E (Campo 1) e F103F91F88622CA3 (Campo 2).*

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

Através da petição nº 870210023974 em 15/03/2021, o Requerente apresentou um novo quadro reivindicatório do pedido em resposta ao parecer emitido no âmbito da Portaria/INPI/PR N° 412/2020, notificado na RPI 2607 de 22/12/2020 segundo a exigência preliminar (6.22). No novo Quadro as antigas reivindicações 1 e 2 foram excluídas, pois foram apontadas como incidentes no art. 10 (VIII) da LPI *i.e.* método terapêutico para aplicação no corpo de humanos ou animais, no parecer de exigência preliminar (6.22).

A objeção pelo art. IX (VIII) da LPI foi superada no novo Quadro Reivindicatório de modo que a matéria das antigas reivindicações 1 e 2 foi excluída.

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

No campo de observações do parecer exigência preliminar (6.22) foi apontado que o presente pedido não atendia às resoluções do art. 25 da LPI por não definir corretamente nas antigas reivindicações 1–6 o anticorpo. Além disso apontou-se que o presente pedido não estava suficientemente descrito (art. 24 da LPI) por não apresentar o número de depósito do referido hibridoma em questão.

Em sua resposta, através da petição nº 870210023974 em 15/03/2021, em relação à falta suficiência descritiva do presente pedido (art. 24 da LPI), o Requerente afirma que a matéria da antiga reivindicação 3 foi excluída e o hibridoma em tela está suficientemente descrito no Relatório Descritivo e que o presente pedido tem por objetivo o uso da sequência da proteína dermonecrótica recombinante 1 de *L. intermedia* (rLiD1), representada por SEQ ID N°1, e de seu epítipo para a produção do hibridoma.

Os argumentos da Requerente foram todos compreendidos, entretanto não podem ser considerados procedentes. O presente pedido descreve o anticorpo monoclonal LiD1mAb16, obtido por hibridoma, seu uso em composição para tratar loxoscelismo e para compor kit diagnóstico desta doença (resumo e § último da pág. 8), contudo o Relatório Descritivo não define o anticorpo LiD1mAb16 por sua SEQ ID NO de seus determinantes de complementariedade

(CDRs) tampouco o descreve através seu depósito do seu hibridoma como material biológico acessível ao público. De fato, é inegável que o hibridoma para produção do o anticorpo monoclonal LiD1mAb16 é essencial à realização prática do objeto do presente pedido de patente e, portanto, é imprescindível sua definição de forma clara e precisa de sua sequência biológica ou através do depósito do hibridoma relacionado ao presente pedido de acordo com o item 2.2.1.1 da Instrução Normativa INPI/PR Nº 118/2020. A simples definição do processo de obtenção do hibridoma presente no Relatório Descritivo não é suficiente para que um técnico no assunto chegue exatamente ao anticorpo LiD1mAb16 do presente pedido, sem que para isso se valha de experimentação indevida. Cabe salientar que caso a invenção não resida em um microrganismo ou material biológico em si - no caso do presente pedido um hibridoma - mas em seu uso, modificação ou cultivo, e um técnico no assunto não é capaz de realizar a invenção sem possuir a amostra referida no pedido, o depósito do microrganismo ou do material biológico também se faz necessário (cf. § 16, item 2.2.1.1 da Instrução Normativa INPI/PR Nº 118/2020). Cabe esclarecer também que no que se refere ao depósito original de material biológico para fins patentários, os itens 2.17 e 2.18 das Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco I, estabelecem que o depósito do material biológico deverá ser efetuado até a data de depósito do pedido de patente, e que tais dados deverão integrar o Relatório Descritivo.

Frente ao exposto, o Relatório Descritivo do presente pedido não descreve de forma clara e objetiva a invenção de forma a possibilitar sua realização por um técnico no assunto, contrariando o disposto no Art. 24 da LPI.

O presente pedido pleiteia na nova reivindicação **1** um anticorpo monoclonal definido por aquele por possuir especificidade para um epítipo de proteína de sequência TYHGIP presente nas proteínas dermonecróticas LiD1 dos venenos de *L. intermedia*, *L. laeta* e *L. gaucho*. Não obstante, em uma reivindicação o anticorpo deve ser definido por meio de sua SEQ ID ou do depósito do material biológico [cf. o item 6.4.6 da Instrução Normativa INPI/PR Nº 118/2020 (Diretrizes de Exame de Pedido de Patente na Área de Biotecnologia)], ressalta-se a referida diretriz não permite a definição de anticorpos por sua especificidade a uma determinada proteína ou fragmento, vide subitem a), **Exemplo 36**, item 6.4.6 da Instrução Normativa INPI/PR Nº 118/2020, assim como definido na reivindicação **1**. O mesmo argumento equivale para matéria de uso (reivindicação **2**) e kit (reivindicação **3**). Desta forma, a matéria das reivindicações **1–3** não atende ao disposto no art. 25 da LPI por falta de clareza e precisão.

Por fim, as reivindicações **1** e **2** definem o objeto em termos do resultado alcançado e não pelas características técnicas do objeto, em desacordo ao disposto no Art. 25 da LPI.

Quadro 4 – Documentos citados no parecer

Código	Documento	Data de publicação
D1	Alvarenga, L. M. et al. Production of Monoclonal Antibodies Capable of Neutralizing Dermonecrotic Activity of Loxosceles	01/12/2003

	Intermedia Spider Venom and Their Use in a Specific Immunometric Assay. Toxicon. 2003 Dec;42(7):725-31. https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2003.09.006	
D2	Kalapothakis, E. et al. Molecular Cloning, Expression and Immunological Properties of LiD1, a Protein From the Dermonecrotic Family of Loxosceles Intermedia Spider Venom. https://doi.org/10.1016/s0041-0101(02)00201-5 Toxicon. 2002 Dec;40(12):1691-9.	01/12/2002
D3	WO2006025718	09/03/2006

Quadro 5 – Análise dos Requisitos de Patenteabilidade (Arts. 8.º, 11, 13 e 15 da LPI)		
Requisito de Patenteabilidade	Cumprimento	Reivindicações
Aplicação Industrial	Sim	1–3
	Não	-
Novidade	Sim	2, 3
	Não	1
Atividade Inventiva	Sim	-
	Não	1–3

Comentários/Justificativas

O presente pedido é relacionado a um anticorpo monoclonal LiD1mAb16 capaz de reconhecer veneno de espécies de aranhas *Loxosceles intermedia*, *L. laeta* e *L. gaucho*, composto por proteínas dermonecróticas chamadas de esfingomielinas D, bem como seu uso no tratamento para loxoscelismo e um para compor um kit para diagnóstico desta doença.

A despeito das modificações efetuadas no novo quadro (cf. petição nº 870210023974 de 15/03/2021), os documentos D1, D2 e D3 citados na exigência preliminar 6.22 (cf. RPI 2607) são considerados o estado da técnica mais próximo.

D1 é um documento do estado da técnica mais próximo que descreve anticorpos monoclonais (mAb7) capazes de neutralizar atividade dermonecrótica de do veneno de aranha de *L. intermedia*. D1 ensina que anticorpo monoclonal contra veneno de *L. intermedia* possui reatividade cruzada também com venenos de *L. laeta* (Brasil), *L. laeta* (Peru) e *L. gaucho* (resumo). D1 revela o uso de mAb(7) em ensaio imunométrico útil para identificar e quantificar fração dermonecrótica de *L. intermedia* em amostras biológicas pela metodologia de ELISA sanduíche (resumo).

Frente a falta de clareza na definição do anticorpo monoclonal da reivindicação 1 (vide seção de comentários do Quadro 3 deste parecer) a presente matéria não pode ser considerada nova frente a D1 e portanto, não atende ao art. 8º c/c 11 da LPI.

D2 é um documento que descreve a identificação e caracterização de LiD1 de *L. intermedia*. D2 revela a proteína de sequência de aminoácidos idêntica à SEQ ID NO:1 do presente pedido

(vide Anexo I). D2 também demonstra que proteína recombinante de LiD1 possui elevada reatividade a anticorpos anti-dermonecroticos e capazes de gerar anticorpos reativos contra diversas proteínas dermonecroticas isoladas de extrato bruto de veneno de *L. intermedia* (resumo).

D3 revela a expressão de fragmentos de DNA que codificam as esfingomielinases D de três espécies de aranhas do gênero *Loxosceles*, *L. boneti*, *L. reclusa* e *L. laeta*, e os seus toxoides. A invenção também diz respeito à produção de esfingomielinases activas D e dos seus toxoides utilizando meios recombinantes e à utilização dos mesmos como imunogênico para a produção de anticorpos que neutralizam o veneno correspondente e os respectivos fragmentos F(ab')₂ (resumo). D3 refere-se ainda à utilização de esfingomielinases D (SMase D) recombinantes como parte de uma matriz antigênica que pode ser utilizada na imunopurificação de anticorpos e dos seus fragmentos ou como parte de qualquer dispositivo de diagnóstico utilizado para obter confirmação clínica de que o agente causal do envenenamento num doente é uma aranha do gênero *Loxosceles* (resumo).

Em relação a atividade inventiva, um técnico no assunto de posse dos documentos D1 a D3 chegaria à presente invenção sem o exercício de atividade inventiva, de modo que o estado da técnica já demonstra o uso de proteínas recombinantes, inclusive com a mesma proteína que o presente pedido, de veneno de aranhas de *Loxosceles* spp. na produção de anticorpos capazes de reconhecer venenos de diferentes espécies de aranha do gênero *Loxosceles*, seus usos e tratamento de loxoscelismo e para diagnósticos por imunoensaio.

Diante disso, não foi possível reconhecer o avanço técnico que as novas reivindicações **1–3** apresentariam frente aos ensinamentos de D1, D2 e D3, portanto, elas não são consideradas inventivas e estão em desacordo com art. 8º c/c 13 da LPI.

Conclusão

Diante do exposto nesse parecer, o presente pedido não atende às disposições dos arts. 8º, 11, 13, 24 e 25 da LPI, conforme apontado na seção de comentários/ justificativas dos Quadros 3 e 5 deste parecer.

Em relação a quaisquer possíveis modificações no pedido, ressalta-se que as alterações não poderão, sob qualquer hipótese, incorrer no acréscimo de matéria ao pedido, de acordo com o disposto no art. 32 da LPI e na Resolução Nº 093/2013, publicada na RPI 2215 de 18/06/2013.

O depositante deve se manifestar quanto ao contido neste parecer em até 90 (noventa) dias, a partir da data de publicação na RPI, de acordo com o Art. 36 da LPI.

Publique-se a ciência de parecer (7.1).

Rio de Janeiro, 16 de julho de 2021.

Felipe Moura Knopp
 Pesquisador/ Mat. Nº 2390347
 DIRPA / CGPAT II/DIMOL
 Deleg. Comp. - Port. INPI/DIRPA Nº
 001/21

Anexo I

<input type="checkbox"/>	DB	INPADOC STATUS	DWPI STATUS	INPADOC FAMILY	DWPI FAMILY	DOCUMENT	TITLE	AUTHORITY	PRIORITY	PUBLISHED	SCORE	ALIGN % ID	QUERY COVERAGE	SEQUENCES	EXPAND ALL
<input type="checkbox"/>	GenBank®	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	AAQ16123	Molecular cloning, expression and immunological properties of LID1, a protein from the dermonecrotic family of Loxosceles intermedia spider venom	Not provided	11-Jul-2003	4-Aug-2003	207	100.00%	100.00%	1	Less
SEQUENCE KEY		SEQUENCE NUMBER		MOLECULE TYPE			ORGANISM	LENGTH	SCORE	ALIGN % ID	POSITIVES %	QUERY COVERAGE		COLLAPSE ALL	
SBNP000C64QV		AAQ16123.1		Protein			Loxosceles intermedia	302	580	100.00%	100.00%	100.00%		Hide	
ALIGNMENT LENGTH	SCORE	E VALUE	IDENTITIES	POSITIVES	GAPS	STRAND	ALIGNMENT				REVERSE ALIGNMENT				
280	580 bits (1494)	0.0	280	280	0	Plus/Minus	Query: 1 AGNRRPIWINGHMVNAIGQIDFVNLGANSIETDVSFDNANPEYTYHGPCDCGRNCK 60 AGNRRPIWINGHMVNAIGQIDFVNLGANSIETDVSFDNANPEYTYHGPCDCGRNCK 60				Query: 280 KKFTVWPHDYTAVRFKKKYAAENLVDTIVDPYNTMIGDVGADLADRTTSRKOVTVYVVK 221 KKFTVWPHDYTAVRFKKKYAAENLVDTIVDPYNTMIGDVGADLADRTTSRKOVTVYVVK 221				
							Sbjct: 23 AGNRRPIWINGHMVNAIGQIDFVNLGANSIETDVSFDNANPEYTYHGPCDCGRNCK 82				Sbjct: 302 KKFTVWPHDYTAVRFKKKYAAENLVDTIVDPYNTMIGDVGADLADRTTSRKOVTVYVVK 243 KKFTVWPHDYTAVRFKKKYAAENLVDTIVDPYNTMIGDVGADLADRTTSRKOVTVYVVK 243				
							Query: 61 YENFDFLKLGRSATTGNSKYQEKLVVFDLKTGSLYDNQANDAGKKLAKNLLQHYWN 120 YENFDFLKLGRSATTGNSKYQEKLVVFDLKTGSLYDNQANDAGKKLAKNLLQHYWN 120				Query: 220 NIFGNASDRNAAVNRSLGRPLCNTIGDSQNIHGTIGAKKYAGVDSIDNGSFDHGVK 161 NIFGNASDRNAAVNRSLGRPLCNTIGDSQNIHGTIGAKKYAGVDSIDNGSFDHGVK 161				
							Sbjct: 83 YENFDFLKLGRSATTGNSKYQEKLVVFDLKTGSLYDNQANDAGKKLAKNLLQHYWN 142				Sbjct: 242 NIFGNASDRNAAVNRSLGRPLCNTIGDSQNIHGTIGAKKYAGVDSIDNGSFDHGVK 183 NIFGNASDRNAAVNRSLGRPLCNTIGDSQNIHGTIGAKKYAGVDSIDNGSFDHGVK 183				
							Query: 121 NGNNGRAYIVLSIPDLNHYPLIKGPKDQLTGQGHPELMDKVOHDFSGNDDISOVGKAYK 180 NGNNGRAYIVLSIPDLNHYPLIKGPKDQLTGQGHPELMDKVOHDFSGNDDISOVGKAYK 180				Query: 160 DMLEPHGDKTLQDKFGKCLPYHNLDPISLVIYARGGNGNNVYHQLLNKALKKADNAQN 101 DMLEPHGDKTLQDKFGKCLPYHNLDPISLVIYARGGNGNNVYHQLLNKALKKADNAQN 101				
							Sbjct: 143 NGNNGRAYIVLSIPDLNHYPLIKGPKDQLTGQGHPELMDKVOHDFSGNDDISOVGKAYK 202				Sbjct: 182 DMLEPHGDKTLQDKFGKCLPYHNLDPISLVIYARGGNGNNVYHQLLNKALKKADNAQN 123 DMLEPHGDKTLQDKFGKCLPYHNLDPISLVIYARGGNGNNVYHQLLNKALKKADNAQN 123				
280	580 bits (1494)	0.0	280	280	0	Plus/Minus	Query: 181 KAGITGHINQSDGITTCLPRGLSRVNAAVNRDSANGFINVYVNTVOKRSTTRDALDAG 240 KAGITGHINQSDGITTCLPRGLSRVNAAVNRDSANGFINVYVNTVOKRSTTRDALDAG 240				Query: 160 DYLSGTLKDFVVLVLEQYKSNQPTASRLGKLFDMFNEYKKNRGCDCPIGHYTYEPNA 41 DYLSGTLKDFVVLVLEQYKSNQPTASRLGKLFDMFNEYKKNRGCDCPIGHYTYEPNA 41				
							Sbjct: 203 KAGITGHINQSDGITTCLPRGLSRVNAAVNRDSANGFINVYVNTVOKRSTTRDALDAG 262				Sbjct: 122 DYLSGTLKDFVVLVLEQYKSNQPTASRLGKLFDMFNEYKKNRGCDCPIGHYTYEPNA 63 DYLSGTLKDFVVLVLEQYKSNQPTASRLGKLFDMFNEYKKNRGCDCPIGHYTYEPNA 63				
							Query: 241 VDGIMTNYPDITOVLEAAAYKKFRVATYDQNPWTFKK 280 VDGIMTNYPDITOVLEAAAYKKFRVATYDQNPWTFKK 280				Query: 40 NDDFSVOTEISNAGLVNFDIQGIANVHGMIMIPRRNGA 1 NDDFSVOTEISNAGLVNFDIQGIANVHGMIMIPRRNGA 1				
							Sbjct: 263 VDGIMTNYPDITOVLEAAAYKKFRVATYDQNPWTFKK 302				Sbjct: 62 NDDFSVOTEISNAGLVNFDIQGIANVHGMIMIPRRNGA 23 NDDFSVOTEISNAGLVNFDIQGIANVHGMIMIPRRNGA 23				