



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA, COMÉRCIO E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO

N.º do Pedido: BR102015009427-2 **N.º de Depósito PCT:**
Data de Depósito: 27/04/2015
Prioridade Unionista: -
Depositante: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (BRMG) ,
UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E
MUCURI (BRMG) , FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO
ESTADO DE MINAS GERAIS - FAPEMIG (BRMG)
Inventor: ELAINE AMARAL LEITE, MARCOS VINICIUS BARBOSA, LIZIANE
OLIVEIRA FONSECA MONTEIRO, ALVARO DUTRA DE CARVALHO
JÚNIOR, MÔNICA CRISTINA DE OLIVEIRA, GUILHERME
CARNEIRO @FIG
Título: “Composições de lipossomas multifuncionalizados com agentes
antineoplásicos, processo de preparação e uso ”

PARECER

Através da petição nº 870230017460 de 01/03/2023, a requerente manifestou-se com relação ao parecer técnico negativo notificado na RPI 2709 de 06/12/2022, apresentando um novo quadro reivindicatório com um total de 2 reivindicações e seus argumentos em favor do mérito do pedido.

Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas			
Elemento	Páginas	n.º da Petição	Data
Relatório Descritivo	1 a 29	870180014628	23/02/2018
Quadro Reivindicatório	1 a 2	870230017460	01/03/2023
Desenhos	1 a 4	870180014628	23/02/2018
Resumo	1	870180014628	23/02/2018

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

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

Quadro 4 – Documentos citados no parecer		
Código	Documento	Data de publicação
D11	SOARES D.C.F. et al. Eur. J. Pharm. Sci. , v.43(4), pp 290-296	2011
D16	SOARES D.C.F. et al. Eur. J. Pharm. Sci. , v.42, pp 462-469	2011

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 a 2
	Não	
Novidade	Sim	1 a 2
	Não	
Atividade Inventiva	Sim	1 a 2
	Não	

Comentários/Justificativas

Em sua manifestação, a requerente trouxe os seguintes argumentos em favor do mérito do pedido:

- As antigas reivindicações 1 e 2 foram fundidas na nova reivindicação 1 e as antigas reivindicações 3, 4 e 5 foram fundidas na nova reivindicação 2;

- D10 reporta uma formulação lipossomal composta de fosfatidiletanolamina-PEG2000 acoplada ao ácido fólico, lecitina de ovo e colesterol para encapsulação do Paclitaxel (PTX), em que a composição lipídica é diferente e apenas o DSPE-PEG-folato coincide com a composição do presente pedido;

- Apesar de D11 e D16 relatarem lipossomas multifuncionalizados sensíveis ao pH para liberação diretamente no tumor, o composto veiculado é um complexo radioativo utilizado apenas para diagnóstico e não poderia ser classificado como um fármaco antineoplásico;

- Nenhuma dentre as anterioridades apontadas aborda as três estratégias de funcionalização usadas no presente pedido para veiculação de fármacos quimioterápicos lipofílicos, portanto, não é óbvio para um técnico no assunto que a associação ora proposta será promissora para o Paclitaxel (PTX);

- O processo ora proposto adiciona o PTX na etapa “a”, para incorporação na membrana lipídica do lipossoma, levando a um comportamento de pH-sensibilidade imprevisto pelos ensinamentos do estado da técnica. Os resultados do relatório descritivo do presente pedido mostraram que a presença do PTX na bicamada lipídica da composição DOPE:CHEMS:DSPE-PEG mantém a propriedade de pH-sensibilidade do sistema;

- Ainda, a composição proposta na presente invenção apresentou boa estabilidade em termos de tamanho e retenção do PTX durante 100-150 dias de armazenamento, um ganho significativo em relação à estabilidade em comparação com as composições lipossomais contendo PTX descritas no estado da técnica, as quais se mantiveram estáveis por cerca de dois meses e algumas por menos de 24 horas de armazenamento;

- O Exemplo 6 mostra atividade antitumoral significativamente maior em relação ao tratamento com PTX livre e LpHS-PTX e o Exemplo 7 demonstra que não foi observada citotoxicidade *in vitro*, com alta seletividade para células tumorais.

Face ao novo quadro reivindicatório e argumentos ora apensos, as seguintes considerações foram feitas:

Aplicação Industrial

A matéria do presente pedido é passível de produção e/ou utilização industrial, atendendo ao artigo 15 da LPI.

Novidade

A requerente restringiu o agente antineoplásico das composições de lipossomas pleiteadas ao paclitaxel (PTX) e nenhum dos documentos do estado da técnica citados revela especificamente uma composição de lipossomas multifuncionalizados com agentes antineoplásicos compreendendo dioleilfosfatidiletanolamina (DOPE), hemisuccinato de colesterila (CHEMS), diestearoilfosfatidiletanolamina associada ao polietilenoglicol 2000 (DSPE-PEG2000), diestearoilfosfatidiletanolamina associada ao folato e ao polietilenoglicol 2000

(DSPE-folato:PEG2000) e o agente antineoplásico Paclitaxel (PTX). Portanto, a matéria tal como ora pleiteada é nova, atendendo ao artigo 11 da LPI.

Atividade Inventiva

Conforme discutido no exame anterior, os lipossomas de D11 (e D16) compreendem os mesmos constituintes - DOPE, CHEMS, DSPE-PEG2000 e DSPE-folato:PEG2000 - nas mesmas proporções ora propostas para veiculação do composto $^{159}\text{Gd-DTPA-BMA}$, que também atua como agente antineoplásico. A diferença para o presente pedido está no ativo carregado, em D11 é um composto de gadolínio radioativo e no pedido o composto paclitaxel. Porém, D11 revela que os lipossomas feitos com DOPE, CHEMS, DSPE-PEG2000 e DSPE-folato:PEG2000 são úteis para veiculação de ativos lipofílicos, são sensíveis a pH, são mais citotóxicos que o ativo e possuem direcionamento e seletividade para células tumorais, afetando menos as células não alvo. Portanto, seria óbvio para um técnico no assunto utilizar os lipossomas pH-sensíveis de D11 (e D16) para veicular um antineoplásico lipofílico como o paclitaxel e o efeito esperado seria exatamente uma maior citotoxicidade e seletividade para células tumorais e menos citotoxicidade que o ativo não lipossomal. No entanto, o técnico não poderia prever que os lipossomas de Paclitaxel feitos com DOPE, CHEMS, DSPE-PEG2000 e DSPE-folato:PEG2000 teriam um efeito melhorado em relação a lipossomas do estado da técnica, como demonstrado no exemplo 6 do pedido. Além disso, o versado também não poderia prever uma estabilidade melhorada em relação a outras composições lipossomais de PTX do estado da técnica, conforme ora demonstrado pela requerente.

Finalmente, no processo de D11 e D16 o ativo é adicionado na etapa subsequente à formação do filme lipossomal, de modo a ser encapsulado, não há previsão para a incorporação do ativo na etapa de montagem do filme lipídico (etapa a), para ser incorporado à membrana lipídica lipossomal, como ora proposto. Não há nestes documentos qualquer incentivo no sentido de modificar o processo de preparação dos lipossomas, para chegar a um processo e a lipossomas tais como os ora pleiteados.

Desta forma, as composições de lipossomas e processo para sua preparação pleiteados no presente pedido não decorreriam de maneira óbvia para um versado e apresentam um efeito técnico inesperado com relação à técnica anterior e, portanto, apresentam atividade inventiva, atendendo ao artigo 13 da LPI.

Conclusão

O novo quadro reivindicatório e argumentos ora apensos superam os questionamentos feitos no exame anterior. Desta forma, a matéria reivindicada apresenta novidade, atividade

inventiva e aplicação industrial (Art. 8º da LPI), e o pedido está de acordo com a legislação vigente, encontrando-se em condições de obter a patente pleiteada.

Assim sendo, defiro o presente pedido como Patente de Invenção, devendo integrar a Carta Patente os documentos que constam no Quadro 1 deste parecer, exceto o resumo.

Para a concessão da patente o depositante deverá efetuar o pagamento da retribuição e a respectiva comprovação correspondente à expedição da carta-patente, conforme os prazos estabelecidos no Artigo 38 da LPI.

Publique-se o deferimento (9.1).

Rio de Janeiro, 12 de maio de 2023.

Camila Valentim de Souza Lopes
Pesquisador/ Mat. Nº 1569130
DIRPA / CGPAT I/DIFAR-I
Deleg. Comp. - Port. INPI/DIRPA Nº 002/11