



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**RELATÓRIO DE BUSCA**

**N.º do Pedido:** BR102016016616-0 **N.º de Depósito PCT:**  
**Data de Depósito:** 18/07/2016  
**Prioridade Unionista:** -  
**Depositante:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (BRMG)  
**Inventor:** CYNTHIA PERES DEMICHELI, YNARA MARINA IDEMORI, GILSON DE FREITAS SILVA, MARCELA LUÍSA GOMES, FREDERIC JEAN GEORGES FREZARD, VINICIUS SANTOS DA SILVA, RUBENS LIMA DO MONTE NETO, POLICARPO ADEMAR SALES JÚNIOR @FIG  
**Título:** "Inibidores da síntese de ergosterol para o tratamento de doenças parasitárias, composições farmacêuticas e uso"

**1 - CLASSIFICAÇÃO** IPC C07F 9/00, A61K 31/29, A61P 33/02  
CPC

**2 - FERRAMENTAS DE BUSCA**

<input type="checkbox"/> EPOQUE	<input type="checkbox"/> ESPACENET	<input type="checkbox"/> PATENTSCOPE	<input checked="" type="checkbox"/> CAS
<input type="checkbox"/> DIALOG	<input type="checkbox"/> USPTO	<input type="checkbox"/> SINPI	
<input type="checkbox"/> CAPES	<input type="checkbox"/> SITE DO INPI	<input type="checkbox"/> STN	

**3 - REFERÊNCIAS PATENTÁRIAS**

Número	Tipo	Data de publicação	Relevância *
PI0602371	A	15/01/2008	A
PI1106237	A2	12/13/2013	A

**4 - REFERÊNCIAS NÃO-PATENTÁRIAS**

Autor/Publicação	Data de publicação	Relevância *
GOMES, M. L. ET AL, "Synthesis and characterization of bismuth(III) and antimony(V) porphyrins: high antileishmanial activity against antimony-resistant parasite", <i>Journal of Biological Inorganic Chemistry</i> , vol. 20, páginas 771-779.	01/05/2015	I

Observações: ---

Rio de Janeiro, 11 de agosto de 2022.

Verônica Pinto Rodrigues  
Pesquisadora/ Mat. Nº 1742828  
DIRPA / CGPAT I/DIFAR-II  
Deleg. Comp. - Port. INPI/DIRPA Nº 001/15

\* Relevância dos documentos citados:

- A documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância;
- N documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova quando o documento é considerado isoladamente;
- I documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada dotada de atividade inventiva ou de ato inventivo quando o documento é considerado isoladamente
- Y documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada dotada de atividade inventiva quando o documento é combinado com um outro documento ou mais de um;
- PN documento patentário, publicado após a data de depósito do pedido em exame, ou da prioridade requerida para o pedido em exame, cuja data de depósito, ou da prioridade reivindicada, é anterior a data de depósito do pedido em exame, ou da prioridade requerida para o pedido em exame; esse documento patentário pertence ao estado da técnica para fins de novidade, se houver correspondente BR, conforme o Art. 11 §2.º e §3.º da LPI.



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

**RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO**

**N.º do Pedido:** BR102016016616-0      **N.º de Depósito PCT:**  
**Data de Depósito:** 18/07/2016  
**Prioridade Unionista:** -  
**Depositante:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (BRMG)  
**Inventor:** CYNTHIA PERES DEMICHELI, YNARA MARINA IDEMORI, GILSON DE FREITAS SILVA, MARCELA LUÍSA GOMES, FREDERIC JEAN GEORGES FREZARD, VINICIUS SANTOS DA SILVA, RUBENS LIMA DO MONTE NETO, POLICARPO ADEMAR SALES JÚNIOR @FIG  
**Título:** “Inibidores da síntese de ergosterol para o tratamento de doenças parasitárias, composições farmacêuticas e uso”

**PARECER**

O presente pedido de patente refere-se a inibidores da síntese de ergosterol, preferencialmente brometo de bromidoclorido-5,10,15,20-tetraquis (4-metoxifenil) porfirinatoantimônio (V), [Sb(V) BrCl (T4MPP)] Br e brometo de dibromido-5,10,15,20-tetraquis (4-carbometoxifenil) porfirinato antimônio (V), [Sb(V)Br 2 (T4CMPP)]Br. Os referidos complexos são destinados ao tratamento de doenças parasitárias, como doença de Chagas, doença do sono e infecções fúngicas (parágrafo 001), e estão representados na **Figura 1**, abaixo:



**Figura 1:** Complexos de antimônio(V) com porfirinas

Em 02/02/2021, foi publicado na RPI 2613 um parecer de exigência 6.22, onde foram mencionadas anterioridades que deveriam ser consideradas na aferição da patenteabilidade da matéria pleiteada.

Por meio da petição nº 870210039197 de 29/04/2021, a Requerente se manifestou em relação ao parecer supracitado, apresentando ao INPI 05 páginas de “Resposta ao Parecer Técnico” e também um quadro reivindicatório (QR) modificado frente aquele inicialmente depositado, este com um total de 07 reivindicações. Este quadro será, portanto, objeto deste exame de mérito.

<b>Quadro referente à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, ao Conselho de Gestão do Patrimônio Genético – CGEN e Sequências Biológicas</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
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**

Por meio da petição nº 870180164751 de 18/12/2018, a Requerente declarou ao INPI que o objeto do presente pedido de patente foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, realizado a partir de 30 de junho de 2000, e que foram cumpridas as determinações da Lei 13.123 de 20 de maio de 2015. Informou ainda o Número de Autorização (número do cadastro) como sendo A087E97, com data da autorização de acesso em 29/10/2018.

<b>Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas</b>			
Elemento	Páginas	n.º da Petição	Data
Relatório Descritivo	1-10	870160037089	18/07/2016
Quadro Reivindicatório	1-2	870210039197	29/04/2021
Desenhos	1-2	870160037089	18/07/2016
Resumo	1	870160037089	18/07/2016

<b>Quadro 2 – Considerações referentes aos Artigos 10, 18, 22 e 32 da Lei n.º 9.279 de 14 de maio de 1996 – LPI</b>		
<b>Artigos da LPI</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
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**

<b>Artigos da LPI</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
O relatório descritivo está de acordo com disposto no art. 24 da LPI		<b>X</b>
O quadro reivindicatório está de acordo com disposto no art. 25 da LPI		<b>X</b>

**Comentários/Justificativas****- Reivindicação 1**

O presente pedido solicita proteção para complexos de antimônio (V) com porfirinas, os quais apresentem os grupos substituintes R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub>. Analisando a reivindicação 1, observa-se que esta emprega termos amplos e imprecisos na definição dos referidos substituintes, especificamente “arila” e “grupos alquila”. Cabe ressaltar que, no entendimento deste INPI, as indefinições acima mencionadas advém do fato de que o complexo com antimônio com qualquer grupo arila ou grupo alquila estaria dentro do escopo da proteção do presente pedido. Por exemplo, o termo “arila” engloba todos os radicais com esta característica, independente do número de membros do anel, se este anel é mono ou bicíclico, condensado ou não. O mesmo vale para o radical definido como “grupos alquila”, que além de não definir o número de carbonos da cadeia do hidrocarboneto, também não estabelece de forma clara se esta é linear ou cíclica, ramificada ou não ramificada. Assim, a precisa determinação da estrutura química pleiteada é essencial, visto que estruturas químicas diversas resultam em compostos com propriedades físico-químicas distintas e, muitas vezes, imprevisíveis. Portanto, considera-se que a reivindicação 1, que apresenta as indefinições acima mencionadas, encontram-se em desacordo com o Artigo 25 da Lei de Propriedade Industrial nº 9279 de 14/05/1996 (LPI), uma vez que não define de modo claro e preciso seu objeto de proteção.

Em relação aos compostos reivindicados, ainda que o presente pedido não apresente etapas sintéticas que conduzam um versado na arte à obtenção dos mesmos, o documento **D3** (GOMES ET AL, 2015), tal como mencionado no **Quadro 4** a seguir, ensina complexos de antimônio com porfirina muito próximos daqueles descritos na atual reivindicação 1. Assim, é possível considerar que um versado na arte, de posse do conteúdo deste documento da arte, seria capaz de sintetizar as estruturas da reivindicação 1 sob análise com razoável expectativa de sucesso e sem ter que recorrer e inúmeras tentativas, de acordo com o Artigo 24 da LPI.

**- Reivindicação 7**

O presente pedido solicita proteção ainda para o uso de composições farmacêuticas que compreendem os complexos definidos na reivindicação 1 na produção de medicamentos para tratamento e profilaxia de doença de Chagas, doença do sono e de infecções fúngicas.

No que se refere ao uso reivindicado, não foi possível observar nas descrições sob análise quaisquer resultados de testes que indiquem que os compostos da reivindicação 1 possam ser empregados no tratamento ou profilaxia da doença do sono ou de infecções fúngicas. Os

resultados apresentados tanto nas páginas 7-9 do RD referem-se a testes anti-leishmanias e contra *Trypanosoma cruzi*, sendo este último o agente etiológico da doença de Chagas. Assim, é possível afirmar que o presente pedido não apresenta suporte para o uso dos referidos complexos para tratar doença do sono e infecções causadas por fungos, sendo tais usos resultados de mera especulação em razão da atividade inibidora da biossíntese do ergosterol, tal como alegado no presente pedido. Desta forma, é possível concluir que a reivindicação 7 contraria o disposto no Artigo 24 da LPI.

Cabe ressaltar que, de acordo com as “DIRETRIZES DE EXAME DE PEDIDOS DE PATENTES: Aspectos Relacionados ao Exame de Pedidos de Patente na Área de Química” (Resolução/INPI/PR Nº 208, de 27/12/2017), item 9.1.3, o RD deve apresentar evidências que comprovem o uso pleiteado no ato do depósito do pedido de patente. Assim, o suporte para esse tipo de reivindicação está relacionado aos resultados obtidos a partir do uso reivindicado. E no caso da ausência de comprovação deste uso, considera-se que a característica técnica essencial da reivindicação não está suficientemente descrita e/ou suportada no RD.

Quadro 4 – Documentos citados no parecer		
Código	Documento	Data de publicação
D1	PI0602371	15/01/2008
D2	PI1106237	12/13/2013
D3	GOMES ET AL	2015

O documento **D1** (PI0602371) refere-se a compostos de antimônio em estado dissociado e ao uso destes no tratamento, por via oral, de leishmanioses e de outras doenças, tais como câncer, infecções, deficiência imune e hepatites B e C, por exemplo (resumo; página 1, linhas 4-9). De forma pontual, os ativos da técnica são os derivados antimoniato de meglumina e o estibogluconato de sódio, predominantemente na forma de complexos Sb-ligante 1:1 (página 13, linhas 19-22).

O documento **D2** (PI1106237) ensina nanocarreadores formados por complexos anfifílicos de antimônio (V), assim como o processo de obtenção dos mesmos. De acordo com esta referência, os nanocarreadores em tela são úteis no tratamento das leishmanioses e de outras doenças, tais como câncer, infecções, deficiência imune e hepatites B e C (resumo; página 1, linhas 4-8). Como exemplo de complexos de antimônio concretizados por **D2** podemos citar o Sb(V)-alquil-N-metil-glucamida (página 13, linhas 11-31).

O documento **D3** (GOMES ET AL, 2015) refere-se à síntese e caracterização de complexos de antimônio (V) com porfirinas e seus efeitos biológicos contra parasitas, especialmente o protozoário *Leishmania amazonensis* (resumo).

<b>Quadro 5 - Análise dos Requisitos de Patenteabilidade (Arts. 8.º, 11, 13 e 15 da LPI)</b>		
<b>Requisito de Patenteabilidade</b>	<b>Cumprimento</b>	<b>Reivindicações</b>
<b>Aplicação Industrial</b>	Sim	1-7
	Não	-
<b>Novidade</b>	Sim	1-7
	Não	-
<b>Atividade Inventiva</b>	Sim	-
	Não	1-7

#### **Comentários/Justificativas**

##### **Aplicação Industrial**

A matéria pleiteada através das reivindicações 1-7 possui aplicação industrial e atende ao disposto no Artigo da 15 da LPI.

##### **Novidade**

Analisando os documentos da arte anterior, verifica-se que os documentos **D1** e (PI0602371) **D2** (PI1106237) não antecipam complexos formados por antimônio (V) e porfirina, de forma que é possível concluir que a matéria reivindicada é nova frente a tais documentos, segundo o Artigo 11 da LPI.

Conforme já mencionado, o documento **D3** (GOMES ET AL, 2015) refere-se à síntese e caracterização de complexos de antimônio (V) com porfirinas com demonstrada atividade leishmanicida. Comparando os complexos de **D3** com aqueles definidos na atual reivindicação 1, observa-se que estes são estruturalmente muito próximos. A diferença entre eles reside na definição dos substituintes R<sub>2</sub> a R<sub>5</sub>: nos compostos da técnica estes são fenila substituída por COOCH<sub>3</sub>, ao passo que nos derivados da reivindicação, estes podem ser um grupo arila (fenila) substituído por NH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> ou grupos alquila. Logo, conclui-se que a diferença entre ambos está especificamente na substituição das fenilas ligada ao anel de porfirina. Desta forma, é possível concluir que **D3** não antecipa os compostos definidos na atual reivindicação 1.

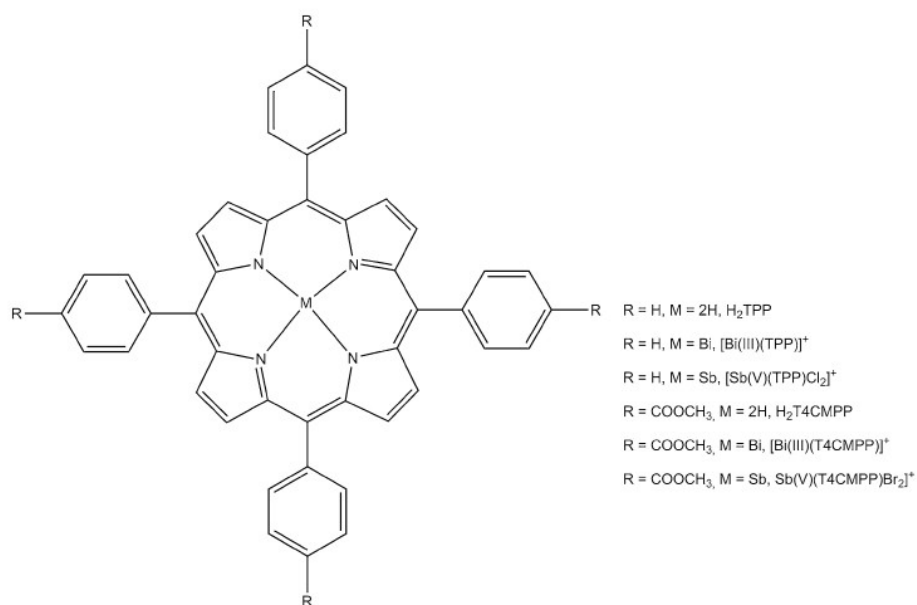
Por todo o exposto, conclui-se que os compostos da atual reivindicação 1 não são antecipados no estado da técnica **D1-D3**, e que por isso a matéria pleiteada pode ser considerada nova, de acordo com o Artigo 11 da LPI.

##### **Atividade Inventiva**

O presente pedido de patente tem como objetivo fornecer compostos inibidores da síntese do ergosterol para uso no tratamento e/ou prevenção de doenças causadas por parasitas. Para isso, apresenta complexos formados por antimônio com porfirinas, em especial brometo de

bromidoclorido-5,10,15,20-tetraquis(4-metoxifenil)porfirinatoantimônio(V), representado pela fórmula  $[\text{Sb(V)BrCl(T4MPP)}]\text{Br}$ , e brometo de dibromido-5,10,15,20-tetraquis(4-carbometoxifenil)porfirinato antimônio (V), de fórmula  $[\text{Sb(V)Br}_2(\text{T4CMPP})]\text{Br}$ .

Dentre os documentos citados na arte anterior, **D3** pode ser considerado como o estado da técnica mais próximo do objeto pleiteado, uma vez que revela complexos de antimônio (V) com porfirinas para uso no tratamento de doenças parasitárias. As estruturas deste estado da técnica estão representadas na **Figura 2**, a seguir.



**Figura 2:** Complexos de **D3**

De acordo com a manifestação apresentada pela Requerente em 29/04/2021 por meio da petição nº 870210039197 em resposta ao parecer de despacho 6.22, é alegado que o documento **D3** indica que a atividade antiparasitária dos complexos contra leishmaniasis está relacionada à acumulação intracelular de antimônio, e não à inibição da síntese do ergosterol, conforme demonstrado no presente pedido de patente. Assim, considerando o mecanismo de ação que o presente pedido afirma ter elucidado, alega-se que é possível inferir as possibilidades de aplicação dos compostos para infecções fúngicas, tal como reivindicado. A Requerente reforça que, a partir dos ensinamentos da referência não patentária (**D3**), um técnico no assunto não seria capaz de deduzir as atividades ora apresentadas.

Analisando o RD do presente pedido, assim como as alegações trazidas na manifestação sob análise, não é possível reconhecer a atividade inventiva dos compostos da reivindicação 1, em desacordo com o Artigo 13 da LPI. Explica-se:

Conforme já demonstrado, os compostos de **D3** são estruturalmente muito próximos daqueles definidos na atual reivindicação 1, e igualmente usados no tratamento de doenças que apresentam protozoário como agentes etiológicos. Logo, um versado na arte, de posse dos ensinamentos do referido documento, seria motivado a testar compostos semelhantes aqueles



ensinados em **D3** para doenças causadas por outros protozoários. Ainda, este estado da técnica não afastaria este mesmo versado dessa possibilidade.

No que se refere aos resultados apresentados no presente pedido, verifica-se que a **Figura 3** trata de um cromatograma obtido por meio de cromatografia em camada delgada (CCD) onde se avalia a presença do lipídio ergosterol em amostras de formas promastigotas de *Leishmania amazonenses* tratadas com o complexo [Sb(V)Br<sub>2</sub>(T4CMPP)]Br. Ressalta-se que o derivado testado no pedido em tela não é atualmente objeto de proteção da reivindicação 1, mas que é explicitamente ensinado em **D3**. Adicionalmente, não foram observados testes de CCD para os compostos que atualmente estão sendo reivindicados.

Por meio dos resultados apresentados no RD sob análise, é possível chegar minimamente a três conclusões:

I – a CCD não é um teste aquedado para avaliar inibição enzimática. Trata de uma avaliação qualitativa ou semiquantitativa, que tem como objetivo demonstrar a presença de compostos em amostras testes frente a uma amostra padrão. Acredita-se, assim, que testes de inibição enzimática deveriam ter sido realizados para comprovação efetiva do efeito biológico alegado;

II – A redução da quantidade de ergosterol na amostra tratada frente a amostra não tratada poderia ser reflexo da diminuição da atividade celular (do protozoário) como um todo em razão do acúmulo de antimônio no interior do parasita, tal como citado no documento da arte;

III – O teste mencionado como sendo prova de que os compostos da reivindicação 1 são inibidores da síntese do ergosterol foram realizados em espécie do gênero *Leishmania*, e não nos microorganismos para os quais o uso está sendo reivindicado. Logo, a afirmação de que os complexos com antimônio (V) inibiriam de forma seletiva a síntese de ergosterol em *Trypanosoma cruzi* e em fungos é uma extrapolação dos resultados obtidos com um parasita que também produz ergosterol como produto de metabolismo.

Desta forma, por meio dos testes apresentados, não é possível concluir que o efeito biológico dos complexos reivindicados de fato está relacionado à inibição da síntese do ergosterol ou se a redução na síntese deste lipídio é reflexo da diminuição do metabolismo parasitário por conta dos efeitos de acumulação do antimônio no interior da célula. Por outro lado, não há testes comparativos entre os compostos pleiteados e aqueles mais próximos, revelados por **D3**, que demonstrem que as substituições propostas pelo presente pedido resultem em complexos com atividade biológica inesperada ou surpreendente frente aos derivados da técnica. Finalmente, por meio dos resultados apresentados sobre a redução da síntese de ergosterol em leishmania, o presente pedido falha em demonstrar que os complexos de **D3** usados contra esse parasita não seriam igualmente eficazes no tratamento de outras doenças causadas por protozoários, como a doença de Chagas. E no que se refere ao uso de tais compostos no tratamento de doença fúngica, como já explicado anteriormente, não há resultados que venham a comprovar que os derivados da reivindicação 1 sejam de fato efetivos no tratamento de doenças causadas por tais

parasitas, tendo em vista que o pedido não demonstra claramente e de forma inequívoca que os complexos ora pleiteados são de fato inibidores da síntese do ergosterol.

Pelo exposto, não é possível aferir inventividade aos complexos da reivindicação 1 frente ao estado da arte **D3**, o que contraria o Artigo 13 da LPI, não sendo portanto a matéria pleiteada passível de proteção patentária, segundo os ditames do Artigo 8º da LPI.

### **Outras Observações**

I – O artigo 229-C da Lei nº 10196/2001, que modificou a Lei nº 9279/1996 (LPI), foi revogado pela Lei 14.195/2021. Em momento anterior à publicação da Lei de 2021, a concessão da patente estava condicionada à anuência prévia da ANVISA. Tendo em vista a Portaria Interministerial nº 1065, de 24/05/2012, que alterava o fluxo de análise para pedidos de patentes de produtos e processos farmacêuticos, o pedido BR102016016616-0 foi encaminhado à ANVISA para as providências cabíveis (despacho 7.4, RPI 2602 de 17/11/2020). Conforme parecer técnico Nº 470/20/COOPI/GGMED/ANVISA, de 11 de dezembro de 2020, o pedido obteve anuência referente ao disposto no art. 229-C da LPI (despacho 7.5, RPI 2608 de 29/12/2020).

### **Conclusão**

Por todo o exposto, observa-se que a matéria reivindicada é nova e possui aplicação industrial, de acordo com os artigos 11 e 15 da LPI, respectivamente, mas que é destituída de atividade inventiva, em desacordo com o Artigo 13 da LPI. Adicionalmente, foram observadas inconsistências relacionadas aos Artigos 24 e 25 da LPI. Desta forma, é possível concluir que o presente pedido não é passível de proteção patentária, por não atender ao Artigo 8º da LPI vigente.

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, 11 de agosto de 2022.

---

Verônica Pinto Rodrigues  
Pesquisadora/ Mat. Nº 1742828  
DIRPA / CGPAT I/DIFAR-II  
Deleg. Comp. - Port. INPI/DIRPA Nº 001/15