



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

**RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO**

**N.º do Pedido:** BR102012001875-6      **N.º de Depósito PCT:**  
**Data de Depósito:** 27/01/2012  
**Prioridade Unionista:** -  
**Depositante:** Universidade Federal de Minas Gerais (BRMG)  
**Inventor:** Anderson José Ferreira, Giselle Foureaux de Faria, José Carlos Nogueira, Gustavo de Oliveira Fulgêncio, Bárbara Silva Nogueira, Juçara Ribeiro Franca, André Augusto Gomes Faraco, Robson Augusto Souza dos Santos, Mohan K Raizada, Danielle Carvalho de Oliveira Coutinho  
**Título:** “Composição farmacêuticas contendo ativadores do eixo enzima conversora de angiotensina 2/angiotensina-(1-7)/receptor mas para tratamento de patologias oculares ”

**PARECER**

O pedido BR102012001875-6 foi encaminhado à ANVISA para fins de anuência prévia à época da vigência do artigo 229-C da Lei 9.279, de 1996 (despacho 7.4, RPI nº 2440, de 10/10/2017), revogado pela Lei 14.195, de 26/08/2021. Tendo em vista que a Agência já havia finalizado o trâmite de administrativo em data anterior à revogação do referido artigo, o INPI deu publicidade à concessão de anuência prévia na RPI nº 2481, de 24/07/2018 (parecer técnico Nº 137/18/COOPI/GGMED/ANVISA de 12/04/2018).

Em continuidade, o INPI emitiu a exigência de código 6.6.1 na RPI 2465 de 03/04/2018, 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.

Ademais, na RPI 2533, de 23/07/2019, foi notificada a publicação do parecer com despacho 6.21 (exigência preliminar - Resolução 241/2019), solicitando à Requerente a se manifestar sobre alguns documentos do estado da técnica discutidos em outros escritórios de patente.

Por meio da petição INPI 870190106134, de 21/10/2019, a Requerente respondeu à exigência apresentando novas vias do **relatório descritivo, quadro reivindicatório e resumo**, além de argumentos no sentido de que a matéria ora reivindicada está de acordo com a legislação vigente.

<b>Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas</b>			
Elemento	Páginas	n.º da Petição	Data
Relatório Descritivo	1-25	870190106134	21/10/2019
Quadro Reivindicatório	1-2	870190106134	21/10/2019
Desenhos	1-9	014120000186	27/01/2012
Resumo	1	870190106134	21/10/2019

<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>		
Artigos da LPI	Sim	Não
A matéria enquadra-se no art. 10 da LPI (não se considera invenção)		<b>x</b>
A matéria enquadra-se no art. 18 da LPI (não é patenteável)		<b>x</b>
O pedido apresenta Unidade de Invenção (art. 22 da LPI)	<b>x</b>	
O pedido está de acordo com disposto no art. 32 da LPI	<b>x</b>	

#### **Comentários/Justificativas**

O quadro reivindicatório apresentado por meio da petição 870190106134, 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.

<b>Quadro 3 – Considerações referentes aos Artigos 24 e 25 da LPI</b>		
Artigos da LPI	Sim	Não
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**

No relatório descritivo há uma infinidade de possibilidades de composições farmacêuticas. Assim, entende-se que o relatório descritivo não descreve clara e suficientemente todas as

possibilidades, de modo a permitir a sua realização por técnico no assunto (Art. 24 da LPI). O referido técnico necessitaria realizar várias experimentações para encontrar quais os constituintes adequados das composições, tais como os análogos dos fármacos e os excipientes como os polímeros e seus derivados, além de suas concentrações e as condições favoráveis ao processo de preparação. Desta forma, como a matéria da reivindicação principal do presente pedido de patente também está descrita de modo amplo e genérico, considera-se que as reivindicações não estão fundamentadas no relatório descritivo (Art. 25 da LPI).

Ademais, as reivindicações de composições, de formulações e/ou de formas de apresentação devem definir esses objetos a partir de suas características técnicas e não pelo seu **uso** e/ou **aplicação** e/ou processo de preparação e/ou **efeito**. Assim, as composições devem ser definidas pelos seus constituintes. Cabe ressaltar que as formulações e as formas de apresentação devem ter seus constituintes definidos quantitativamente e, especificamente, as formas de apresentação devem ser especificadas quanto à forma física das mesmas.

Nesse contexto, seguem as seguintes considerações:

1) no quadro reivindicatório, os termos a seguir não estão definindo, de modo claro e preciso, a matéria ora reivindicada (Art. 25 da LPI): “preferencialmente”, “seus análogos”, “excipientes farmacologicamente aceitáveis”, “polímeros naturais”, “polímeros sintéticos”, “seus derivados”, “hidrolisados ou não”, “em associação”, “na forma de copolímeros”, “derivados do ácido láctico”, “derivados do ácido glicólico”, “derivados da caprolactona”, “dispositivo”;

2) no quadro reivindicatório, os trechos explicativos relacionados ao efeito, aplicação/uso, método de preparo ou mecanismo de ação não são suficientes para diferenciar a matéria ora reivindicada do estado da técnica. Por exemplo: “tratamento de glaucoma”, “serem administradas pelas vias oral, ocular...”, “liberação prolongada” e “ativadores do eixo ECA2/Ang-(1-7)/receptor Mas”. Ressalta-se que esses trechos não devem ser excluídos, sendo a objeção relacionada à falta de clareza (Art. 25 da LPI) quanto aos elementos técnicos caracterizantes da matéria pleiteada;

3) na reivindicação 1 é descrito que o o ativador do eixo ECA2/Ang-(1-7)/receptor Mas pode ser selecionado de Ang-(1-7), no entanto, isso não está fundamentado no relatório descritivo (Art. 25 da LPI), que mencionada o HpβCD/Ang-(1-7);

4) adicionalmente, o relatório descritivo não está de acordo com as disposições da Instrução Normativa (IN) do INPI nº 31/2013, que estabelece as normas gerais de procedimentos para explicitar e cumprir dispositivos da Lei de Propriedade Industrial - Lei nº 9279, de 14 de maio de 1996, no que se refere às especificações formais dos pedidos de patente, especificamente quanto ao artigo abaixo:

Art. 40 Cada parágrafo do relatório descritivo deverá ser iniciado com uma numeração sequencial, em algarismos arábicos, localizada à esquerda do referido texto, como por exemplo [003], 015, etc..

<b>Quadro 4 – Documentos citados no parecer</b>		
<b>Código</b>	<b>Documento*</b>	<b>Data de publicação</b>
D1	WO2011133966 A2	27 outubro 2001
D2	WO2006014484 A2	09 fevereiro 2006
D3	WO2007041593 A2	12 abril 2007
D4	WO2008066770 A2	05 junho 2008
D5	WO2008112659 A2	18 setembro 2008
D6	WO2007126857 A1	08 novembro 2007
D7	Verma, A. et al. ACE2 and Ang-(1-7) confer protection against development of diabetic retinopathy. Molecular Therapy, v. 20, n. 1, p. 28-36, jan 2012. Published online 26 July 2011. doi:10.1038/mt.2011.155.	2012
D8	Dean, R.G.; Burrell, L.M. ACE2 and diabetic complications. Current Pharmaceutical Design, v. 13, p. 2730-2735, 2007.	2007
D9	Kulemina, L.V.; Ostrov, D.A. Prediction of off-target effects on angiotensin-converting enzyme 2. Journal of Biomolecular screening, v. 16, n. 8, p. 878-885, 2011.	2011
D10	Lula, I. et al. Study of angiotensin-(1-7) vasoactive peptide and its $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes: complete sequence-specific NMR assignments and structural studies. Peptides, v. 28, p. 2199-2210, 2007.	2007
D11	Wilkinson-Berka, J.L. Angiotensin and diabetic retinopathy. The international Journal of Biochemistry & Cell Biology, v. 38, p. 752-765, 2006.	2006
D12	Steckelings, U.M. et al. Emerging drugs which target the renin-angiotensin-aldosterone system. Expert Opin. Emerging Drugs, v. 16, n. 4, p. 619-630, 2011.	2011

\*Devido ao tamanho dos arquivos, os documentos D1 a D6 não serão anexados ao parecer técnico, mas podem ser facilmente acessados por meio do link: [https://worldwide.espacenet.com/?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/?locale=en_EP).

<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	1-11
	Não	
<b>Novidade</b>	Sim	
	Não	1-11
<b>Atividade Inventiva</b>	Sim	
	Não	1-11

**Comentários/Justificativas**

Na RPI 2533, de 23/07/2019, foi notificada a publicação do parecer com despacho 6.21 (exigência preliminar - Resolução 241/2019), solicitando à Requerente a se manifestar sobre alguns documentos do estado da técnica discutidos em outros escritórios de patente.

Por meio da petição INPI 870190106134, de 21/10/2019, a Requerente respondeu à exigência apresentando novas vias do **relatório descritivo, quadro reivindicatório e resumo**, além de argumentos no sentido de que a matéria ora reivindicada está de acordo com a legislação vigente.

Em sua resposta, de forma resumida, a Requerente alega que:

Diante do exposto, nota-se que parte dos documentos citados pelo examinador não apresenta qualquer relação com a invenção proposta, neste caso podemos citar os documentos D1 a D6. O documento D10 cita o efeito do dimiazeno na redução da pressão arterial, mas não cita o efeito dessa droga em patologias oculares. Os documentos D9 e D11 citam o envolvimento de RAS com a retinopatia diabética, mas deixam claro que são necessários estudos para elucidar esse efeito, o que demonstra não ser óbvio. Finalmente, os documentos D7 e D8, combinados, comprometem a atividade inventiva e novidade de parte da invenção, devido a D7 mostrar a possibilidade de inclusão de Ang-1(7) em ciclodextrina e D8 mostrar que Ang-(1-7) confere proteção contra o desenvolvimento de retinopatia diabética.

Pode-se observar também que os documentos D8, D9 e D11 focam na retinopatia diabética, em se tratando de patologia ocular.

Diante dos argumentos da Requerente, é válido ressaltar que nas reivindicações de composições, de formulações e/ou de formas de apresentação devem definir esses objetos a partir de suas características técnicas e não pelo seu **uso** e/ou **aplicação** e/ou processo de preparação e/ou **efeito**. Assim, as composições devem ser definidas tecnicamente pelos seus constituintes. Cabe ressaltar que as formulações e as formas de apresentação devem ter seus constituintes definidos quantitativamente e, especificamente, as formas de apresentação devem ser especificadas quanto à forma física das mesmas.

Assim, no presente pedido o que se pleiteia é a composição e não o uso do fármaco ou da composição. Desta forma, o fato de um documento do estado da técnica descrever a **mesma** composição, porém para outro uso ou até mesmo outra via de administração, não desqualifica esse documento para fins de análise da novidade e atividade inventiva. Ou seja, mesmo sendo para outra finalidade, se as composições são idênticas, o referido documento do estado da técnica retira a novidade da matéria pleiteada, como ocorre no presente pedido de patente.

Nesse contexto, temos os seguintes documentos do estado da técnica:

- D1 revela composições contendo ativadores do eixo “ECA2/Ang-(1-7)/recepto Mas”, como o **diminazeno**, para o tratamento de hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes ou **doenças associadas ao diabetes** (D1, reivindicação 9), como **danos na retina** e neuropatias periféricas (D1, p. 11, l. 9-15; p. 15, l. 3-8). As composições podem ser para liberação convencional ou modificada e podem ser preparadas em diversas formas farmacêuticas inclusive em preparações oftálmicas e formulações para depósito de aplicação/implante subcutâneo ou intramuscular (D1, p. 19, l. 19 a p. 26, l. 32).
- D2 revela a aplicação de implantes nos olhos que podem compreender **diminazeno** (D2, p. 65, l. 21) e polímeros derivados de acrilatos ou metacrilatos (D2, p. 92-97). Os implantes podem ser utilizados para o tratamento de patologias oculares como glaucoma e retinopatias (D2, p. 1, l. 16 a p. 2, l. 2; p. 17, l. 19-24).
- D3 revela dispositivos implantáveis (exemplo: implante no olho, como dispositivos de drenagem de glaucoma) compreendendo uma diamidina, como **diminazeno** (D3, reivindicação 1, p. 27, l. 12; p. 192, l. 11; p. 199, l. 27; p. 200, l. 7). O dispositivo pode ser preparado com polímeros derivados de acrilatos ou metacrilatos (D3, p. 382 a p. 388).
- D4 revela ativadores do eixo “ECA2/Ang-(1-7)/recepto Mas”, como o **XNT** (1-[(2-dimetilamino)etilamino]-4-(hidroximetil)-7-[(4-metilfenil)sulfoniloxi]-9 xanten-9-ona) e resorcinolnaftaleína, para o tratamento de hipertensão e doenças cardiovasculares. D4 afirma que as ramificações clínicas deste estudo são diretamente significantes para doenças cardiovasculares e doenças associadas com hipertensão, como obesidade e diabetes (D4, p. 67, l. 3-30). O XNT pode ser preparado em dispositivos na forma de implantes para ser administrado (D4, p. 60, l. 26-32).
- D5 revela composições farmacêuticas (D5, p. 16, l. 12-24) contendo Berenil (**diminazeno**) (D5, reivindicação 3) para o tratamento de retinopatia diabética (D5, reivindicação 10).
- D6 revela composições farmacêuticas (D6, p. 2, último parágrafo; p. 6, último parágrafo; p. 37 a 44), que podem estar na forma de implantes (D6, p. 41, 3º parágrafo; p. 42, 2º parágrafo), contendo diamidinas, como Berenil (**diminazeno**) (D6, p. 11; p. 53, último parágrafo; Fig. 11), para o tratamento de retinopatia diabética (D6, p. 4, penúltimo parágrafo; reivindicação 11).
- D7 revela um estudo onde a atividade aumentada de ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2) e aumento dos níveis do peptídeo Ang-(1-7) na retina reduzem retinopatia diabética ou danos oxidativos na retina diabética e, desta forma, que a ativação do eixo “ECA2/Ang-(1-7)/recepto Mas” pode ser utilizado para o tratamento de retinopatia diabética e outras complicações diabéticas.
- D8 revela que ECA2 é também expressada na retina, em células Müller macroglial que são um importante local para o desenvolvimento de retinopatia. Em ratos diabéticos a

expressão de ECA2 foi aumentada na retina comparado com um controle não-diabético. Este resultado pode refletir que há apenas moderada retinopatia neste modelo, e por analogia as modificações observadas no rim de camundongos com diabetes tipo 2, é possível que o aumento na ECA2 (que converte angiotensina 2, em angiotensina 1-7) está atuando para prevenir significantes danos.

D9 descreve alguns compostos ativadores da ECA2 (que converte angiotensina 2, em angiotensina 1-7), como o XNT e diminazeno, e que estes compostos podem ser utilizados como anti-hipertensivos.

D10 descreve a inclusão do peptídeo vasoativo angiotensina-(1-7) em  $\beta$ -ciclodextrina, formando complexos (**HP $\beta$ CD/Ang-(1-7)**). De acordo com D1, a angiotensina-(1-7) (Ang-(1-7)) age dentro do sistema renina-angiotensina (RAS) como um peptídeo contra-regulatório desse sistema. Agindo em múltiplos pontos a Ang-(1-7) diminui a angiogênese e proliferação celular. A inclusão da Ang-(1-7) em  $\beta$ -ciclodextrina pode evitar sua degradação no trato gastrointestinal e permitir uma administração via oral.

D11 revela que a angiotensina 2 (Ang 2) é um fator patogênico na diabetes, contribuindo para angiogênese, fibroses, inflamação e estimulação da formação de fatores de crescimento. D11 também descreve que em estudos em modelos de retinopatia isquêmica indicam que Ang 2 contribui para a patologia retinal. Na retinopatia diabética a Ang 2 promove doença vascular, neuronal e glial. A Ang-(1-7), formada através da ECA2, pode se opor a ação vasoconstritora da Ang 2, tem um efeito antiproliferativo em células vasculares. A ECA2 está localizada na camada nuclear interna e em células fotorreceptoras da retina. Por fim, D11 descreve que na fase final da retinopatia diabética, angiogênese e fibrose podem desenvolver na íris, levando à rubeosis iridis. Esta patologia afeta o escoamento de humor aquoso para resultar em glaucoma neovascular e uma elevação na pressão intraocular, que compromete a visão.

D12 descreve que Ang 2 é prejudicial e Ang-(1-7) é benéfica em doença pulmonar aguda. Já que ECA2 destrói Ang 2 e gera Ang-(1-7), isso tornou-se um novo princípio terapêutico para estas doenças. O eixo “ECA2/Ang-(1-7)/recepto Mas” tem sido alvo em muitos estudos pré-clínicos. Ativadores da ECA2, agonistas Mas e uma formulação oral do peptídeo Ang-(1-7) tem sido desenvolvidos e têm mostrado efeitos benéficos em modelos animais de hipertensão e diabetes.

Com bases nas considerações supramencionadas e no estado da técnica abordado, pode-se dizer que:

Apesar de apresentar aplicação industrial (Artigo 15 da LPI), as composições ora reivindicadas (reivindicações 1 a 11) não apresentam **novidade** (Artigo 11 da LPI), pois o estado

da técnica já descrevia composições farmacêuticas contendo ativadores do eixo “ECA2/Ang-(1-7)/recepto Mas”, como, por exemplo, o diminazeno, XNT ou Hp $\beta$ CD/Ang-(1-7), além de excipientes (Exemplos: **D1** – ver p. 11, 15, 19, e reiv. 9; **D2** – ver p. 1, 17, 65, 92-97; **D3** – ver p. 27, 192, 199, 200, 382, reiv. 1; **D4** – ver p. 60, 67; **D5** – ver p. 16, reivs. 3 e 10; **D6** – ver p. 2, 4, 6, 11, 37-44, 53, reiv. 11, Fig. 11; **D7** – ver p. 2200, 2201, 2204, 2209, resumo; **D8** – ver todo o documento; **D10** – ver todo o documento; **D12** – ver p. 620, 621, 623-630), sendo que algumas destas composições podem estar na forma de implantes (exemplo: D1 a D4 e D6).

Novamente, em se tratando de composições farmacêuticas, cumpre ressaltar que a avaliação do requisito de novidade é realizada através da comparação das características técnica que definem tal composição farmacêutica pleiteada, como por exemplo seus constituintes ou razão entre os constituintes, frente as características técnica das composições farmacêuticas já conhecidas da técnica, sendo considerada dotada de novidade apenas a composição farmacêutica compreendendo características técnicas que ainda não tenham sido reveladas no estado da técnica. Cabe ainda salientar, neste caso, que expressões contidas no preâmbulo que apenas detalham uma nova finalidade de uma composição farmacêutica já conhecida da técnica, como exemplo “seu uso no tratamento de uma determinada patologia” não é capaz de conferir a novidade à composição, isto porque, tal expressão *per se* apenas descreve uma propriedade intrínseca da referida composição, não sendo considerada uma característica capaz de distinguir fisicamente tal composição da outra já revelada no estado da técnica. Mesmo assim, apesar do uso ou aplicação das composições não ser característica técnica de uma composição farmacêutica, ressalta-se que os documentos do estado da técnica também já descreviam composições farmacêuticas contendo ativadores do eixo “ECA2/Ang-(1-7)/recepto Mas” para o tratamento de glaucoma e retinopatia diabética (documentos D1 a D3, D5 e D6).

Ademais, também não foi observada uma atividade inventiva (Artigo 13 da LPI), pois o documento **D11** (ou D7) já descreviam que a ECA2 (que converte Ang 2 em Ang-(1-7) ) também está presente na retina e que a Ang 2 contribui para o aparecimento de retinopatia diabética (que pode levar até o glaucoma) e, pelo contrário, a Ang-(1-7) apresenta um efeito benéfico. Assim, o técnico no assunto sabendo que já é um artifício técnico em muitos estudos (que envolvem a ECA2 e Ang 2 e Ang-(1-7)) utilizar ativadores do eixo “ECA2/Ang-(1-7)/recepto Mas” para promover a conversação da Ang 2, pela ECA2, para gerar Ang-(1-7), como ensinado em D12, seria motivado, de forma óbvia e com razoável expectativa de sucesso, a utilizar este mesmo princípio terapêutico para o tratamento de patologias oculares como retinopatia (diabética) ou glaucoma, utilizando composições farmacêuticas compreendendo ativadores da ECA2, como, por exemplo, XNT, diminazeno, resorcinolnaftaleína (**D9**) ou o HP $\beta$ CD/Ang-(1-7) (D10). Em resumo, o efeito técnico das composições ora reivindicadas já era previsto por um técnico no assunto, com razoável expectativa de sucesso, diante das informações disponibilizadas no estado da técnica.

Portanto, as reivindicações 1 a 11 não apresentam novidade e atividade inventiva.



## **Conclusão**

Tendo em vista o exposto, a matéria reivindicada não apresenta novidade (Arts. 8º e 11 da LPI: reivindicações 1-11) e também não apresenta atividade inventiva (Arts. 8º e 13 da LPI: reivindicações 1-11). Ademais, o presente pedido de patente também não está de acordo com os Arts. 24 e 25 da LPI.

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, 30 de setembro de 2021.

---

Rodinelli Borges de Oliveira  
Pesquisador/ Mat. Nº 1561216  
DIRPA / CGPAT I/DIFAR-I  
Deleg. Comp. - Port. INPI/DIRPA Nº  
002/11