



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
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

O pedido BR102015009427-2 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 2543 de 01/10/2019). Tendo em vista a revogação pela Lei 14.195, de 2021, a Agência devolveu o pedido e o INPI deu publicidade à devolução na RPI nº 2644, de 08/09/2021.

Em 14/12/2021, por meio da petição nº 870210115379, o Depositante apresentou argumentações e modificações no quadro reivindicatório do pedido em resposta ao parecer emitido no âmbito da Resolução Nº 240/2019, notificado na RPI 2645 de 14/09/2021 segundo a exigência preliminar (6.22).

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	870210115379	14/12/2022
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
D10*	CN-102188382 A	21/09/2011
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. Liposomes radiolabeled with 159Gd-TPA-BMA: Preparation, physicochemical characterization, release profile and in vitro cytotoxic evaluation. Eur. J. Pharm. Sci. , v.42, pp 462-469	2011

* Documentos numerados de acordo com a ordem em que foram citados no parecer de pré-exame

** Documento referenciado em D11

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 5
	Não	
Novidade	Sim	2 a 5
	Não	1
Atividade Inventiva	Sim	
	Não	1 a 5

Comentários/Justificativas

Em resposta à exigência de pré-exame, a requerente trouxe os seguintes argumentos em favor do mérito do pedido:

- Não é possível para um técnico no assunto deduzir, a partir dos documentos citados, as composições farmacêuticas de lipossomas pH-sensíveis multifuncionalizados contendo Paclitaxel ou outros fármacos com alta afinidade pelos receptores de folato;

- D1 descreve uma formulação lipossomal revestida com fosfatidiletanolamina-polietilenoglicol 2000 e o presente pedido propõe o revestimento com polietilenoglicol 2000 acoplado ao folato;

- D2 descreve composições de lipossomas termosensíveis contendo fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, monoestearoilfosfatidilcolina, fosfolípideo peguilado e uma substância ativa selecionada de docetaxel e carboplatina;

- D3 descreve um nanossistema com uma composição lipídica ou algum agente sensível ao pH, com superfície revestida por diferentes ligantes de direcionamento, mas não menciona o uso de ácido fólico como ligante;

- D4 relata o uso de lipossomas para a encapsulação especificamente de cisplatina;

- D5 refere-se a melhorias relacionadas com lipossomas anfotéricos obtidos a partir de colesterol e derivados de lipídios neutros, e não descreve o revestimento da nanoestrutura com folato e nem o encapsulamento específico de Paclitaxel;

- D6 descreve composições de lipossomas contendo poliânions e amônio na cavidade interna aquosa para favorecer a encapsulação e retenção de diferentes ativos;

- D7 apresenta métodos e composições lipossomais contendo derivados de fosfatidilcolina e colesterol para a encapsulação de agentes antineoplásicos ionizáveis, tais como doxorrubicina, vincristina etc, mas não descreve a utilização de Paclitaxel ou de ácido fólico;

- D8 e D9 se referem às composições para a entrega de combinações sinérgicas ou aditivas de agentes terapêuticos, incluindo Paclitaxel. No entanto, um revestimento de superfície não foi mencionado;

- D10 revela uma formulação lipossomal composta de fosfatidiletanolamina-PEG200 acoplada ao ácido fólico, lecitina de ovo e colesterol para encapsulação do Paclitaxel, mas que não é pH-sensível;

- D11 relata uma formulação lipossomal pH-sensível revestida com folato contendo um complexo metálico radioativo ¹⁵⁹Gd-DTPA-BMA, mas não menciona o uso de Paclitaxel ou fármacos antitumorais;

- D12 reporta preparações lipossomais pH-sensíveis composta por fosfatidilcolina de ovo, dimetiloctadecilamonio, hemisuccinato de colesterila e Tween;

- D13 apresenta uma formulação lipossomal pH-sensível de circulação prolongada contendo ácido ursólico, um triterpeno com atividade antitumoral, mas não relata o uso de Paclitaxel, nem o revestimento com ácido fólico;

- D14 descreve uma formulação semelhante ao D13 para encapsulação da cisplatina;
- D15 apresenta duas formulações lipossomais de circulação prolongada para veiculação e liberação de um peptídeo terapêutico;
- O presente pedido descreve composições de lipossomas multifuncionalizados contendo Paclitaxel ou outros fármacos com atividade antitumoral que combina três estratégias: circulação prolongada, sensibilidade ao pH e direcionamento ativo via receptor de ácido fólico, favorecendo um aumento da estabilidade e da eficácia terapêutica do ativo, bem como reduzindo a toxicidade e os efeitos adversos;
- Embora D11 descreva uma abordagem usando as estratégias acima, o composto veiculado é um agente para diagnóstico. Nenhuma das anterioridades aborda as três estratégias de funcionalização para veiculação de fármaco para tratamento do câncer;
- A funcionalização dos lipossomas com folato é uma forma de aumentar o direcionamento para as células neoplásicas e estudos mostram que é uma estratégia promissora para atingir tumores caracterizados pela sobre-expressão do receptor de ácido fólico.

Face ao novo quadro reivindicatório a argumentos apensos pela requerente, as seguintes considerações foram feitas:

Aplicação Industrial

A matéria das reivindicações 1 a 11 é passível de produção e/ou utilização industrial, atendendo ao artigo 15 da LPI.

Novidade

O documento D11 (SOARES D.C.F. et al, 2011) revela lipossomas multifuncionalizados sensíveis ao pH contendo um agente antineoplásico, que são constituídos de dioleilfosfatidiletanolamina (DOPE), hemisuccinato de colesterila (CHEMS), diestearoilfosfatidiletanolamina associada ao polietilenoglicol 2000 (DSPE-PEG2000) e diestearoilfosfatidiletanolamina associada ao folato e ao polietilenoglicol 2000 (DSPE-folato:PEG2000) (vide itens 2.1 e 2.2.1, na página 291).

A requerente argumenta que os lipossomas de D11 veiculam um composto para diagnóstico, no entanto, no próprio documento D11 é mencionado que o composto ¹⁵⁹Gd-DTPA-BMA apresenta uma alta citotoxicidade contra células tumorais Ehrlich (página 290) e o documento SOARES D.C.F. et al, 2011 (D16), que descreve os lipossomas de D11, também menciona que os radioisótopos de ¹⁵⁹Gd têm sido usados no tratamento do câncer (página 462), de modo que os lipossomas de D11 (e D16) veiculam um agente diagnóstico que também

é antineoplásico, antecipando a composição pleiteada na reivindicação 1 do presente pedido, que, portanto, carece de novidade, desatendendo ao artigo 11 da LPI.

D11 e D16 não mencionam o paclitaxel como agente antineoplásico carregado, portanto, a reivindicação 2 do pedido apresenta novidade.

O processo de D11 (descrito em detalhes em D16), utiliza os mesmos constituintes (DOPE, CHEMS, DSPE-PEG2000 e DSPE-folato:PEG2000), nas mesmas proporções e segue as mesmas etapas a e b ora propostas. No entanto, a etapa c do presente pedido difere da descrita em D11 e D16 e, portanto, o processo ora pleiteado é novo, atendendo ao artigo 11 da LPI.

Atividade Inventiva

Como visto acima, D11 revela lipossomas multifuncionalizados sensíveis ao pH contendo um agente antineoplásico, que compreendem os mesmos constituintes DOPE, CHEMS, DSPE-PEG2000 e DSPE-folato:PEG2000. O objetivo de D11 é o mesmo do presente pedido: proporcionar um sistema capaz de liberar um fármaco antineoplásico diretamente no tumor, aumentando sua eficácia e diminuindo a absorção por tecidos não-alvo, e a solução proposta também é a mesma: proporcionar lipossomas sensíveis a pH com moléculas de ácido fólico na superfície, mais especificamente, lipossomas compreendendo DOPE, CHEMS, DSPE-PEG2000 e DSPE-folato:PEG2000.

D11 relata que os lipossomas revestidos com DSPE-PEG2000 e DSPE-folato:PEG2000 sensíveis ao pH apresentaram atividades citotóxicas significativas contra células tumorais de Ehrlich, que a imobilização do folato na superfície do lipossoma resultou em aumento de 3 vezes na captação do complexo ativo pelo tumor, além de redução significativa na captação pelo baço. Além disso, D11 descreve que a formulação revestida com DSPE-folato:PEG2000 (159Gd-FTSpHL) apresentou uma relação alvo/não-alvo maior que a formulação revestida com DSPE-PEG2000, demonstrando que os lipossomas revestidos com DSPE-folato:PEG2000 são promissores como formulações antineoplásicas.

O Paclitaxel é um fármaco que, como muitos outros antineoplásicos, apresenta problemas relacionados à dificuldade de atingir uma concentração efetiva no local do tumor e inespecificidade de alvo, o que leva à ineficácia do tratamento e efeitos tóxicos e colaterais. Por este motivo, há muito se propõe a veiculação do Paclitaxel em lipossomas, especialmente em lipossomas direcionados aos receptores de ácido fólico das células tumorais, como aqueles revestidos com DSPE-folato:PEG2000 (vide D10).

Assim, sabendo que lipossomas direcionados a receptores de folato são eficazes na veiculação do Paclitaxel (D10) e que lipossomas multifuncionalizados sensíveis ao pH compreendendo DOPE, CHEMS, DSPE-PEG2000 e DSPE-folato:PEG2000 proporcionam eficácia e segurança na veiculação de agentes antineoplásicos (D11), o técnico no assunto seria

levado a preparar lipossomas multifuncionalizados sensíveis ao pH de Paclitaxel compreendendo DOPE, CHEMS, DSPE-PEG2000 e DSPE-folato:PEG2000, como ora proposto.

Desta forma, a composição de lipossomas pleiteada no presente pedido decorreria de maneira óbvia para um técnico no assunto a partir da combinação de ensinamentos prévios e, portanto, carece de atividade inventiva, desatendendo ao artigo 13 da LPI.

O processo de preparação dos lipossomas ora pleiteado segue quase todas as mesmas etapas dos processos de D11 e D16, com pequenas derivações óbvias, que não trazem um efeito técnico inesperado ao mesmo. Portanto, o processo pleiteado também carece de atividade inventiva.

Conclusão

Face ao exposto neste parecer, conclui-se que o presente pedido desatende aos artigos 8º, 11 e 13 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, 24 de novembro de 2022.

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