

REIVINDICACIONES

1. Un kit que comprende:
 - a) Una composición que comprende tirfostina 9 o precursor o una sal de esta; e
 - b) instrucciones para la administración de dicha composición que comprende tirfostina 9 o precursor o sal de esta a un sujeto para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso o el adelgazamiento, o tratar o prevenir el desarrollo de la diabetes.
2. El kit de la reivindicación 1, que adicionalmente comprende c) L-carnitina o su derivado o sal; y d) instrucciones para la administración de dicha L-carnitina o su derivado o sal en forma simultánea o secuencial con dicho desacoplador químico o su precursor o sal, a un sujeto para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso/adelgazamiento, o tratar o prevenir el desarrollo de diabetes.
3. El kit de la reivindicación 1, donde dicha L-carnitina o su derivado o sal se selecciona del grupo que consiste en: L-carnitina tartrato, L-carnitina cloruro, L-carnitina bromuro, L-carnitina orotato, L-carnitina aspartato ácido, L-carnitina fosfato ácido, L-carnitina fumarato, L-carnitina lactato, L-carnitina maleato, L-carnitina maleato ácido, L-carnitina oxalato ácido, L-carnitina sulfato ácido, L-carnitina glucosa fosfato, L-carnitina tartrato ácido, L-carnitina yodato, L-carnitina aspartato, L-carnitina citrato, L-carnitina citrato ácido, L-carnitina fumarato ácido, L-carnitina glicerofosfato, L-carnitina mucato, , L-carnitina oxalato, L-carnitina sulfato, L-carnitina tricloroacetato, L-carnitina trifluoroacetato, L-carnitina metanosulfonato, L-carnitina pamoato, L-carnitina pamoato ácido, C2-8 alcanoil L-carnitinas, C2-8 alcanoil L-carnitina cloruro, C2-8 alcanoil L-carnitina bromuro, C2-8 alcanoil L-carnitina orotato, C2-8 alcanoil L-carnitina aspartato ácido, C2-8 alcanoil L-carnitina fosfato ácido, C2-8 alcanoil L-carnitina fumarato, C2-8alcanoil L-carnitina lactato, C2-8 alcanoil L-carnitina maleato, C2-8alcanoil L-carnitina maleato ácido, C2-8 alcanoil L-carnitina oxalato ácido, C2-8 alcanoil L-carnitina sulfato ácido, C2-8 alcanoil L-carnitina glucosa fosfato, C2-8 alcanoil L-carnitina tartrato, C2-8 alcanoil L-carnitina tartrato ácido, C2-8 alcanoil L-carnitina yodato, C2-8 alcanoil L-carnitina aspartato, C2-8 alcanoil L-carnitina citrato, C2-8 alcanoil L-carnitina citrato ácido, C2-8 alcanoil L-carnitina fumarato ácido, C2-8 alcanoil L-carnitina glicerofosfato, C2-8 alcanoil L-carnitina mucato, C2-8alcanoil L-carnitina orotato, C2-8 alcanoil L-carnitina oxalato, C2-8alcanoil L-carnitina sulfato, C2-8 alcanoil L-carnitina tricloroacetato, C2-8 alcanoil L-carnitina trifluoroacetato, C2-8 alcanoil L-carnitina metanosulfonato, C2-8 alcanoil L-carnitina pamoato y C2-8 alcanoil L-carnitina pamoato ácido.
4. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que adicionalmente comprende uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en insulina, una sulfonilurea, una biguanida, un inhibidor de alfa-glucosidasa, una tiazolidinadiona, una meglitinida, un agente antidiabético, una estatina y un suplemento para la pérdida de peso.

5. Un método para la preparación de tirfostina 9, donde dicho método comprende:
 - a) la provisión de 4-hidroxi-3,5 di-ter-butil benzaldehído; y
 - b) la reacción de dicho 4-hidroxi-3,5 di-Ter-butil benzaldehído con malonodinitrilo y un catalizador de base de amina,donde dicha reacción produce tirfostina 9.
6. El método de la reivindicación 5, donde dicha reacción se realiza mediante la provisión de calor durante alrededor de 1 hora.
7. El método de la reivindicación 5, donde dicho catalizador de base de amina se selecciona de un grupo que consiste en amoníaco, piperidina, piridina, pirrolidina y sarcosina, o sus sales de adición.
8. El método de la reivindicación 7, donde dicha sal de adición de amoníaco es acetato de amonio.
9. El método de la reivindicación 5, donde dicha reacción ocurre en un solvente.
10. El método de la reivindicación 9, donde dicho solvente se selecciona de un grupo que consiste en etanol, metanol e isopropanol.
11. El método de la reivindicación 10, donde dicho etanol es etanol anhidro.
12. Una composición sinérgica que comprende tirfostina 9, o precursor o sal de esta, y L-carnitina, o su sal o derivado, donde la relación de peso a peso de L-carnitina, o su sal o derivado, a tirfostina 9, o precursor o sal de esta, es mayor que 10 pero menor que 700.

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2017/0001025**, solicitud de patente de invención a favor de **NAN GLOBAL LLC**. Título: **MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA TRATAR LA OBESIDAD, PREVENIR EL AUMENTO DE PESO, PROMOVER LA PÉRDIDA DE PESO, PROMOVER EL ADELGAZAMIENTO O TRATAR O PREVENIR EL DESARROLLO DE LA DIABETES.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 8623 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 16 de julio de 2017.

1. Modificaciones presentadas

De manera respetuosa, me permito expresar nuestro desacuerdo con el señor Examinador, puesto que, bajo su percepción, la modificación al pliego reivindicatorio presentada en la respuesta al examen de forma no puede ser aceptada, afirmando que el kit no había sido considerado inicialmente. Sin embargo, considero relevante señalar que dicha percepción es errónea, puesto que el kit que se reclama en las presentes reivindicaciones es un producto que **sí había sido** considerado en la solicitud inicial, como se muestra a continuación:

28. A kit comprising:

- a) a chemical uncoupler or precursor or a salt thereof, and
- b) instructions for administering said chemical uncoupler or precursor or salt thereof to a subject to treat obesity, prevent weight gain, promote weight loss/slimming, or treat or prevent the development of diabetes.

Cuya traducción presentada a su Despacho, corresponde a:

28. Un equipo que comprende:

- a) un desacoplador químico o precursor o una sal del mismo; y
- b) instrucciones para la administración de dicho desacoplador químico o precursor o sal del mismo a un sujeto para tratar la obesidad, prevenir el aumento de peso, promover la pérdida de peso o el adelgazamiento, o tratar o prevenir el desarrollo de la diabetes.

Por lo anterior, es evidente que el término “equipo” en las reivindicaciones presentadas inicialmente corresponde a una traducción del término “kit” de la solicitud original, razón por la que el examinador falla en su análisis señalando que el kit que se reclama

no hace parte de la divulgación inicial y corresponde a una ampliación de la materia presentada.

Adicionalmente, a lo largo del capítulo descriptivo de la presente solicitud, se menciona y se define dicho kit o equipo, por ejemplo, como sigue:

“Ejemplos no limitativos incluyen equipos que contienen, por ejemplo, dos píldoras, una píldora y un polvo, un supositorio y un líquido en un vial, dos cremas tópicas, etc.”

(Página 62, líneas 12 – 14).

En este sentido, si bien el pliego reivindicatorio presentado en la respuesta al examen de forma no fue aceptado, de manera respetuosa solicito que se tengan en consideración las reivindicaciones que aquí se presentan, puesto que se dirigen a dicho producto definido como “kit”.

2. Excepción a la patentabilidad

Respetuosamente me permito disentir de la objeción del examinador relacionada con la excepción de patentabilidad de la materia que aquí se reclama, puesto que, contrario a sus afirmaciones, en las reivindicaciones presentadas en la respuesta al examen de forma y en las que aquí se presentan, se define un producto (kit), método de preparación y composición que corresponden a materia patentable.

En este sentido, es relevante señalar que, si bien la solicitud inicial incluía reivindicaciones dirigidas a métodos de tratamiento de la obesidad, de prevención del aumento de peso, la promoción de la pérdida de peso/adelgazamiento, o el tratamiento o prevención del desarrollo de diabetes, dichas reivindicaciones (reivindicaciones 1 – 27) fueron canceladas del pliego reivindicatorio, de manera que la objeción por incluir materia exceptuada de patentabilidad debería ser retirada.

Por otra parte, de manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre las anteriores reivindicaciones 28 – 33 (ahora reivindicaciones 1 – 4), puesto que, dichas reivindicaciones se dirigen a un kit que comprende una composición que comprende tirfostina 9 (o un precursor o sal de esta) e instrucciones para la administración de dicha tirfostina 9 (o un precursor o sal de esta) a un sujeto. En contraste con las afirmaciones del señor examinador, los kits reclamados se encuentran totalmente soportados en la solicitud tal como se presentó y dichos kits no se dirigen a la protección de un método de tratamiento. Por ejemplo, la descripción divulga una composición que puede ser utilizada junto con unas instrucciones para formar un kit, como se mencionó anteriormente. Además, la descripción también describe a profundidad el contenido del kit, por ejemplo, polvos, composiciones tópicas o suspensiones y la manera en que dicho kit se empaca, es decir, cartones, blíster, etc. Por lo tanto, es evidente que la presente solicitud soporta completamente un kit tal como el reclamado y, en consecuencia, la objeción sobre este debería ser retirada.

Ahora bien, respetuosamente me permito disentir con la objeción sobre las anteriores reivindicaciones 34 – 39 (ahora reivindicaciones 5 – 11), puesto que, es evidente que el examinador omite el análisis de dichas reivindicaciones argumentando de manera equivocada que se refieren a métodos de tratamiento. Sin embargo, dichas reivindicaciones se refieren claramente a métodos de síntesis de tirfostina 9 a partir de

un benzaldehído sustituido y malonodinitrilo y no incluye un componente de método de tratamiento. Además, en contraste a las afirmaciones del señor examinador, dichas reivindicaciones se encuentran ampliamente soportadas en la descripción de la solicitud inicial. Por ejemplo, la descripción describe las etapas de producción de tirfostina 9 a partir de una reacción de 4-hidroxi-3,5-di-ter-butil benzaldehído con malonodinitrilo catalizada por acetato de amonio, con su respectiva caracterización química, como sigue:

“Ejemplo 1. Síntesis de tirfostina 9 y derivados de ácido bencilidenomalónico relacionados.

A) 3 moles-g (703 g) de 4-hidroxi-3,5-di-ter-butilbenzaldehído (puro al 99,1%, adquirido de Yongyi Chemicals Group Co., Ltd, Changzhou, Jiangsu, China) y 2,5 l de etanol anhidro se cargan en un reactor de 5 l provisto de agitación mecánica y equipado con un condensador de reflujo.

B) Se agregan rápidamente al reactor, con agitación, 3 moles-g (198 g) de malonodinitrilo (puro al 99,76%, adquirido de Aceto Corporation, Port Washington, NY, USA).

C) Se añaden rápidamente, bajo agitación, 75 g de acetato de amonio (98,5% puro, adquirido de Fermont, Monterrey). El color de la mezcla de reacción va de beige a amarillo, y luego, a naranja.

D) El reactor se calienta hasta reflujo usando un baño de agua. El reflujo se observa primero cuando la temperatura del baño alcanza alrededor de 80°C, y se mantiene durante 1 hora. Se observa solución completa antes de que comience el reflujo.

E) Se retira el baño de agua, y se deja caer la temperatura a 50 °C.

F) Se añaden 1,5 litros de agua a la mezcla de reacción, bajo agitación enérgica. Aparece un precipitado.

G) La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C.

H) La mezcla de reacción se filtra a presión reducida utilizando un embudo Buchner unido a un matraz Kitasato.

I) La torta de filtración se lava completamente con agua.

J) La torta filtro húmeda se seca mediante el calentamiento en un horno a 60°C hasta que se logra un peso constante.

Este procedimiento produce alrededor de 800 g (alrededor de 95% de rendimiento) de un sólido microcristalino amarillo claro que se funde a 141–142°C (sin corregir), presenta máxima absorción de UV a 247 nm y 365 nm, y tiene un valor R_f de 0,65 (usando benceno como eluyente y láminas con respaldo de plástico de gel de sílice 60 F₂₅₄ TLC, de Merck), donde se observa solamente una mancha. El punto de fusión mixto de este compuesto y la tirfostina 9 auténtica (adquirida de Cayman Chemical) también fue 141–142°C (sin corregir), y sus propiedades espectroscópicas y cromatográficas fueron idénticas a las del producto auténtico. Este compuesto es

estable, con una vida útil de más de 1 año a 25–35°C; si es necesario, se puede recrystalizar a partir de etanol.”

(Páginas 63 y 64).

Por lo tanto, es evidente que la solicitud tal como se presentó inicialmente sí soporta el método de preparación que se reclama en las nuevas reivindicaciones 5 – 11 y, en consecuencia, de manera respetuosa solicito el retiro de la objeción sobre estas.

Adicionalmente, el examinador comete el mismo error mencionado anteriormente con la anterior reivindicación 40 (ahora reivindicación 12), puesto que la presente solicitud sí soporta la composición sinérgica que allí se reclama. De hecho, considero importante señalar que la solicitante descubrió que, de manera sorprendente, la administración de tirfostina 9 y L-carnitina tenía un efecto sinérgico, por ejemplo, la pérdida de peso. En específico, la descripción en el ejemplo 4, muestra que aquellos pacientes a quienes se les administró la combinación de tirfostina 9 y L-carnitina perdieron dos veces más peso que los pacientes a quienes se les administró tirfostina 9 en la mañana y L-carnitina en la noche. A los pacientes que se les administró una combinación de tirfostina 9 y L-carnitina perdieron más de dos veces peso que aquellos pacientes a los que se les administró únicamente tirfostina 9, como se muestra a continuación:

“Ejemplo 4. Efectos sinérgicos de la tirfostina 9 y del tartrato de L-carnitina.

Los sujetos obesos con IMC similar y cuyo peso se había mantenido esencialmente constante durante los últimos 30 días fueron reclutados, instruidos para no modificar sus hábitos alimenticios, su ingesta de alimentos o estilo de vida, y asignados aleatoriamente y con anonimato a cualquiera de los grupos de tratamiento grupo A, grupo B o grupo C.

Los sujetos del Grupo A fueron administrados (oralmente) con dos cápsulas por día, donde cada una contenía 20 mg de Tirfostina 9 más un excipiente inerte; los sujetos del Grupo B fueron administrados (oralmente) con cuatro cápsulas por día, donde cada una contenía 5 mg de tirfostina 9 y alrededor de 700 mg de L-carnitina tartrato; los sujetos en el grupo C fueron administrados –por la mañana– con dos cápsulas, donde cada una contenía 20 mg de Tirfostina 9 más un excipiente inerte, y –a la noche– con cuatro cápsulas, donde cada una contenía alrededor de 700 mg de L-carnitina tartrato. Después de 15 días, los sujetos del grupo B presentaron la misma pérdida de peso (alrededor de 2 kg) que los sujetos en el grupo A, mientras que los sujetos del grupo C perdieron solo alrededor de 1 kg en promedio.

Después de un período de descanso de dos semanas, se inició un nuevo experimento. Los sujetos del Grupo A recibieron por vía oral dos cápsulas por día, donde cada una contenía 20 mg de tirfostina 9 más un excipiente inerte; los sujetos del Grupo B recibieron ocho cápsulas al día, donde cada una contenía 5 mg de tirfostina 9 más alrededor de 700 mg de L-carnitina tartrato; y los sujetos en el grupo C fueron administrados –por la mañana– con dos cápsulas, donde cada una contenía 20 mg de tirfostina 9 más un excipiente inerte y, a la noche, con ocho cápsulas, donde cada una contenía alrededor de 700 mg de L-carnitina tartrato. Después de un curso de tratamiento de 15 días, los sujetos del grupo B perdieron aproximadamente el doble de peso que los sujetos del grupo A, donde los sujetos del grupo B informaron un efecto termogénico mucho más fuerte, mientras que los sujetos del grupo C

perdieron significativamente menos peso que los del grupo B, pero significativamente más que los miembros del Grupo A.”.

(Páginas 67 y 68).

Además, el examinador falla en indicar que dicha composición sinérgica se dirige a un método de tratamiento, cuando en realidad todas las características técnicas de esta se basan en características esenciales de una composición farmacéutica que, como se mencionó anteriormente, están debidamente soportadas en la descripción de la presente solicitud. Es por esto por lo que, de manera respetuosa, solicito que se retire la objeción sobre esta reivindicación.

Finalmente, de manera respetuosa me permito expresar nuestro total desacuerdo con la afirmación del examinador relacionada con que la materia aquí reclamada ya había sido divulgada anteriormente por las referencias citadas en el informe de búsqueda internacional, puesto que contrario a dicha afirmación, la materia que aquí se reclama es novedosa, como se explica a continuación.

La siguiente tabla se muestra como referencia a los documentos mencionados por el señor examinador, relacionados con aquellos citados en el informe de búsqueda internacional:

Documento	Publicación/autor
D1	US 3.810.994
D2	Goldgof et al.
D3	Albanese et al.
D4	Paulson et al.
D5	Hansen; US 2004/138301
D6	Spiegelman; US 2008/0262093
D7	Gazit et al.
D8	Pan; US 2012/0270814
D9	Jin; US 2011/0244059

Inicialmente, me permito señalar que el documento D1 enseña el uso de L-carnitina para tratar un sujeto obeso y, además menciona que la L-carnitina se puede administrar con otro agente. Sin embargo, **este documento no enseña ninguna composición que incluya un desacoplador químico, y mucho menos una composición que comprenda tirfostina 9**, en un kit o composición sinérgica como lo requieren las presentes reivindicaciones. Por lo tanto, la materia de las presentes reivindicaciones es novedosa en vista del documento D1.

Ahora bien, es importante mencionar que el documento D2 enseña el uso del desacoplador químico 2,4-dinitrofenol (2,4-DNP) para aumentar la tasa metabólica y tratar la obesidad y las comorbilidades relacionadas. No obstante, dicho documento **no enseña el uso de la tirfostina 9 en la composición o el kit, ni enseña que el desacoplador químico pueda ser o esté combinado con otro agente**, como se reclama las presentes reivindicaciones. Por lo tanto, las reivindicaciones de la presente solicitud son novedosas en vista del documento D2.

Por otra parte, si bien el documento D3 enseña el uso de L-carnitina para facilitar la pérdida de masa grasa en una cantidad de 4 g/día, **no enseña ninguna composición**

que incluya un desacoplador químico, y mucho menos una composición que comprenda tirfostina 9, en un kit o composición sinérgica como se define en las presentes reivindicaciones. En consecuencia, el presente pliego reivindicatorio es novedoso en vista del documento D3.

Adicionalmente, me permito señalar que el documento D4 enseña el uso de L-carnitina para reducir la gravedad de la diabetes. Sin embargo, dicho documento **no enseña ninguna composición que incluya un desacoplador químico, y mucho menos una composición que comprenda tirfostina 9, en un kit o composición sinérgica** como lo requieren las presentes reivindicaciones. Por lo tanto, las reivindicaciones son nuevas en vista de este documento.

Además, el documento D5 se cita como enseñanza del uso de desacopladores químicos para tratar la obesidad, la diabetes y los trastornos relacionados. Si bien, dicho documento enseña grandes listas de desacopladores químicos y, a pesar de que esta lista grande incluye tirfostina 9, **no enseña una composición que comprende tirfostina 9 en un kit, ni una composición sinérgica con L-carnitina** como se define en las presentes reivindicaciones. Por lo tanto, el pliego reivindicatorio de la presente solicitud es novedoso en vista del documento D5.

Asimismo, es importante mencionar que el documento D6 enseña un kit que contiene un desacoplador químico, específicamente 2,4-dinitrofenol, e instrucciones para administrar el desacoplador químico. No obstante, dicho documento **no enseña un kit en el que el desacoplador químico sea tirfostina 9**, como sí lo hacen las presentes reivindicaciones. Por lo tanto, es evidente que el kit reclamado es novedoso en vista del documento D6.

Igualmente, el documento D7 **no enseña un kit, método o composición en el que el desacoplador químico sea tirfostina 9 o en el que se realice una composición sinérgica con L-carnitina**, tal como se define en las reivindicaciones aquí presentadas. En consecuencia, es claro que dicho documento no afecta la novedad de la presente invención.

Por otra parte, se cita el documento D8 como base de la enseñanza de un método para tratar la obesidad, reducir la grasa corporal, promover la pérdida de peso en mamíferos usando composiciones que comprenden una o más isoflavonas o metabolitos de isoflavonas, ácido linoleico conjugado y/o L-carnitina. Sin embargo, dicho documento **no enseña ninguna composición que incluya un desacoplador químico, y mucho menos una composición que comprenda tirfostina 9, en un kit o composición sinérgica** tal como se reclama en las presentes reivindicaciones. Por lo tanto, es evidente que estas son novedosas en vista de las enseñanzas del documento D8.

Finalmente, es importante señalar que el documento D9 enseña el uso de desacopladores químicos como inhibidores de la autofagia para la prevención, mitigación y/o tratamiento del aumento de peso o la obesidad; en particular, dicho documento enseña que "[d]ichos compuestos pueden incluir, pero no se limitan a ... carnitina [sic], tirfostina 9". No obstante, el documento D9 **no enseña el uso de tirfostina 9 en el kit, como lo requieren las presentes reivindicaciones**. Además, tampoco enseña que tanto la carnitina como la tirfostina se puedan formular juntas en una composición sinérgica en las proporciones reivindicadas. Por lo tanto, la materia de las presentes reivindicaciones es nueva en vista del documento D8.

En vista de lo anterior, es evidente que los documentos señalados en el informe de búsqueda internacional corresponden a documentos que describen generalidades relacionadas con la materia que aquí se reclama, pero que de ninguna manera enseñan o incluso sugieren los métodos, kits y composiciones tal como aquí se reclaman, razón por la que la materia de la presente solicitud de invención es novedosa.

3. Título

Me permito señalar que el título de la presente solicitud se ha modificado a “**KITS, MÉTODOS DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES SINÉRGICAS DE TIRFOSTINA 9 Y L-CARNITINA**”, de manera que ahora hace referencia a materia susceptible de patentabilidad. Por lo anterior, de manera respetuosa solicito que se retire la objeción sobre el título.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 – 41