



DOCTORA:
EDNA MARCELA RAMÍREZ OROZCO
DIRECTORA NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2017/0007874.
SOLICITUD PATENTE: COMPOSICIONES CON EXTRACTOS DE
RHODIOLA Y RHAPONTICUM PARA
MEJORAR EL METABOLISMO MUSCULAR.
SOLICITANTE: NATUREX SA.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL OFICIO NO. 7747 NOTIFICADO EL 01
DE JULIO DE 2020.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C.,
identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada de la
NATUREX SA, por el presente escrito y estando dentro del término legal para hacerlo,
doy respuesta al oficio arriba referenciado, de acuerdo con lo siguiente:

En respuesta al oficio No. 7747, a continuación, encuentran:

- i. Respuesta a los puntos del requerimiento
 - Respuesta punto por punto a los requerimientos de la examinadora.
- ii. Adjunto a este memorial se presentan los siguientes documentos
 - Capitulo reivindicatorio con control de cambios.
 - Capitulo reivindicatorio en limpio.
 - Anexo 1. Pruebas in vivo.

1. Determinación de Estado de la técnica:

Como resultado del examen de patentabilidad la examinadora encontró el siguiente documento relevante:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	A Antoshechkin, J. Olalde, M. Antoshechkina, V. Briuzgin. Journal of Dietary Supplements	Influence of the Plant Extract Complex “AdMax” on Global Gene Expression Levels in Cultured Human Fibroblast	2008

2. Examen de patentabilidad

Nivel inventivo

Inicia la examinadora comparando las características técnicas de la reivindicación 1 de la solicitud colombiana NC2017/0007874 con la materia técnica revelada por D1, al finalizar dicha comparación, la examinadora manifiesta que *“La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en que se especifica el porcentaje de activos biológicos de los extractos de rhaponticum y rhodiola”* (tomado del oficio 7747).

Asegura la examinadora que *“El efecto que se logra al especificar los porcentajes de los activos biológicos de los extractos de rhaponticum y rhodiola es una sinergia en la síntesis de proteína.”* (tomado del oficio 7747). Por lo tanto, la examinadora afirma que el problema técnico que se pretende resolver por la presente invención sería *“¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de tener composiciones que mejoren la síntesis de proteínas en el músculo?”* (tomado del oficio 7747).

Manifiesta la examinadora que en D1 *“se sugiere un efecto sinérgico al combinar los extractos de rhaponticum y rhodiola* (resumen, págs. 2, 3, 4, 7 y 8) *que ya se sabe inducen la síntesis de proteínas. Por lo cual una persona medianamente versada en la materia tiene información suficiente en D1 para optimizar una composición donde*

se combinen estos extractos y entonces tener plena expectativa de éxito en cuanto a encontrar una actividad mejorada, entendida como un aumento en su actividad relacionada con la inducción de síntesis de proteínas.”. Complementa la examinadora manifestando que “es reconocido en este campo de la tecnología los contenidos de los activos biológicos naturales de dichos extractos, particularmente que el extracto de rhodiola contiene 2,7% de salidrosinas y 6.0% de rosavinas totales² (pág. 486) y que el extracto de raíz de rhaponticum contiene ecdisteronas y 0.27 a 1.51% de 20-hidroxiecdisona” (pags. 845 y 846 del artículo científico Chemistry and pharmacology of Rhaponticum carthamoides: A review).

De acuerdo con el anterior análisis la examinadora concluye que la composición reclamada y la definición de los porcentajes de activos biológicos de los extractos de rhaponticum y rhodiola no provoca un efecto técnico inesperado o sorprendente que representa un salto cualitativo en la técnica y por lo tanto no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Así mismo las reivindicaciones 2 a 7, en criterio de la examinadora, tampoco cumplen con el requerido de nivel inventivo.

El solicitante respetuosamente quisiera manifestar su desacuerdo con las afirmaciones de la examinadora y a continuación entregara argumentos en defensa del nivel inventivo de la presente invención.

La examinadora asevera que “*El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición que comprende extractos de rhaponticum y rhodiola en una proporción 1.0:1.0, donde el extracto de leuza (rhaponticum) contiene ecdisteronas (20-hidroxiecdisona) y el extracto de rhodiola comprende salidrosidinas y rosavinas, estos extractos son útiles para modificar la expresión de genes relacionados con el metabolismo de las proteínas y aumentar la síntesis de proteínas musculares, también menciona que la combinación de estos extractos presenta una acción sinérgica (resumen, págs. 2, 3, 4, 7 y 8)*”

D1 **NO** divulga una composición que comprende extractos de rhaponticum y rhodiola en una proporción 1.0:1.0. D1 en realidad describe una composición que comprende 4 extractos: *Leuzea carthamoides* (rhaponticum), *Rhodiola rosea* (L., Crassulaceae), *Eleutherococcus senticosus* (Maxim, Araliaceae) y *Schizandra chinensis* (Baill, Magnoliaceae) en proporciones de 1.0 : 1.0 : 2.3 : 1.6, respectivamente.

Por lo tanto, D1 **NO** describe una composición que contiene únicamente extractos de rhaponticum y rhodiola en una proporción 1.0:1.0 sino que divulga una composición con una combinación de 4 extractos de plantas con unas proporciones de 1.0:1.0: 2.3:1.6.

En la presente reivindicación 1 es ahora esencial que

“donde la composición está compuesta por el extracto de Rhodiola en una cantidad de 1 a 50 % en peso de la composición y el extracto de Rhaponticum se encuentra en una cantidad de 50 a 99% en peso de la composición o la composición está compuesta por el extracto de Rhodiola en una cantidad de 50 a 99 % en peso de la composición y el extracto de Rhaponticum se encuentra en una cantidad de 1 a 50% en peso de la composición” (nueva reivindicación 1)

En D1 es esencial que los extractos de Rhaponticum y de Rhaodiola estén presentes junto con otros dos extractos, siendo las proporciones totales de los 4 extractos 1.0 : 1.0 : 2.3 : 1.6. Sin embargo, la nueva reivindicación 1 ahora implica que los extractos de Rhaponticum y de Rhaodiola solamente pueden estar en una proporción de 1:1 cuando los dos están a 50% en peso total de la composición. Esto implica que plantas adicionales como define D1 no pueden estar presentes.

Además, la examinadora asevera que *“también menciona que la combinación de estos extractos presenta una acción sinérgica (resumen, págs. 2, 3, 4, 7 y 8)”*

El solicitante también quisiera manifestar su desacuerdo con la anterior afirmación de la examinadora, a continuación ampliamos.

D1 NO describe o sugiere una acción sinérgica de los dos activos reivindicados: únicamente cita diversos documentos (artículos científicos) que, a juzgar por el título, no describen ni sugieren una acción sinérgica tal y como está demostrada en la presente invención.

Por otro lado, D1 únicamente habla de sinergia en la página 4 haciendo referencia al artículo de *Gilbert B, Alves LF. (Synergy in plant medicines. Curr Med Chem. 2003;10: 13-20)*. D1 menciona las conclusiones de la citación 6 y comenta la sinergia que presentan los componentes dentro de un mismo extracto (extracto obtenido de una planta) comparado con los elementos químicos aislados de dicho extracto. Por tanto, D1 no menciona ni sugiere que la combinación de los extractos de Rhaponticum y de Rhaodiola presente una acción sinérgica en la síntesis proteica en el musculo y en la protección de la masa muscular.

En ningún experimento en D1 se compara las plantas por separado comparado con la acción (de las 4) conjuntas. Por lo tanto, D1 no demuestra sinergia alguna.

La examinadora define el problema técnico objetivo como: “*Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de tener composiciones que mejoren la síntesis de proteínas en el músculo?*”

Como reconoce la examinadora, D1 demuestra un cambio en la expresión génica en un cultivo in vitro de células (fibroblastos), sin demostrar ningún cambio proteico. Los genes alterados están relacionados con múltiples procesos celulares:

- *Genes affected by AdMax are involved in a variety of cellular processes including protein, nucleic acid, lipid and carbohydrate metabolism, regulation of transcription, protein and ion transport, response to stimulus and stress* (página 7 líneas 1 a 3)- Los genes afectados por AdMax están involucrados en una variedad de procesos celulares incluyendo el metabolismo de proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y carbohidratos, la regulación de la transcripción, transporte de iones y proteínas, respuestas a estímulos y estrés (traducción libre).

- Activation of CoA biosynthesis by AdMax is likely to counteract these manifestations of energy insufficiency [9, 4, 5]. Decrease of pantothenate kinase activity is also associated with neurodegeneration, which is probably caused by energy insufficiency in neurons as well (página o líneas 3 a 6) - La activación de la biosíntesis de CoA por AdMax posiblemente contrarresta las manifestaciones de insuficiencia energética [9, 4, 5]. La disminución de la actividad de la pantotenato-quinasa está asociada con la neurodegeneración, lo que probablemente también este causado por una insuficiencia energética en las neuronas.
- Increase of IGHG1 expression may contribute to restoration of immune system activity (página 8 líneas 11 a 12) - El aumento de la expresión de IGHG1 puede contribuir a la recuperación de la actividad del sistema inmune.

En D1 no se demuestra ningún efecto en la síntesis proteica, y menos en el musculo, como asevera la examinadora.

El aumento del ARN de ciertos genes no demuestra que la expresión proteica tenga lugar.

Además, dicho aumento de expresión génica es el resultado de la combinación de 4 compuestos, de los cuales Eleutherococcus senticosus (Maxim, Araliaceae) y Schizandra chinensis están en mayor proporción.

Un experto en la materia es consciente de que los efectos de la combinación de varias plantas pueden ser positivos, pero también negativos, por lo que los efectos de las 4 plantas en conjunto pueden ser muy variables, e incluso negativas (no olvidando que Eleutherococcus senticosus (Maxim, Araliaceae) y Schizandra chinensis están en una mayor proporción).

Por lo tanto, partiendo de D1, el problema técnico seria: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de tener composiciones que mejoren procesos celulares como el metabolismo de lípidos, ácidos nucleicos, proteínas, relacionados con procesos inmunitarios y neurodegeneraitvos?

La examinadora continúa aseverando que “D1 si menciona claramente que los extractos de adaptógenos como rhodiola y rhaponticum aumentan la síntesis de proteínas musculares (pág. 3) y que al combinarlos se observa un efecto sinérgico (pág. 4)”

D1 únicamente hace referencia a varias citas referentes a plantas adaptogénicas y su efecto ante situaciones de stress (citas de 1 a 5). Por los títulos de dichas citas no parece que se mencione o sugiera, tal como asevera la examinadora, que la combinación de extractos de Rhodiola y Rhaponticum mejore la síntesis proteica (ni por separado ni en conjunto). Tampoco D1 (ni los documentos citados en D1) sugiere que su combinación pueda tener efectos sinérgicos.

En la página 4 únicamente se menciona la sinergia de productos presentes en un extracto natural comparado con los productos químicos extraídos de dichos extractos naturales. Por lo tanto, D1 no discute la sinergia entre diferentes extractos y menos aún una posible sinergia entre Rhodiola y Rhaponticum o un posible efecto en la síntesis proteica en el musculo y en la protección de la masa muscular.

El solicitante quisiera resaltar que D1, únicamente discute efectos probados in vitro y únicamente a nivel de expresión génica. El experto en la materia reconoce que los datos de la expresión génica obtenidos en experimentos de células aisladas in vitro (como los descritos en D1) no son automáticamente extrapolables a la situación compleja de un tejido o un órgano como es el caso del músculo estriado esquelético.

El solicitante quisiera llamar la atención acerca de que los inventores de la presente solicitud han demostrado dicho efecto sinérgico en la síntesis proteica en el musculo y en la protección a la degradación muscular en humanos y ratones (véase Anexo 1) y que por tanto estos efectos técnicos sorprendentes de la composición reivindicada han sido demostrados in vivo en la presente invención:

- 1- Como se puede ver en el ejemplo 17 y figura 34a la combinación de los dos extractos hidroalcoholicos (únicamente de dichos extractos) tiene un efecto sinérgico en la síntesis proteica en el musculo de ratones.

- 2- También se demuestra el efecto sinérgico en la síntesis proteica y una protección de la masa muscular en el musculo de animales sometidos a ejercicios de resistencia extrema y a los que se les ha suministrado una composición tal y como se reivindica en la presente invención. En la figura 35c se puede ver como la combinación de (únicamente) ambos extractos, resultan en un aumento significativo de la síntesis proteica en el musculo (véase tabla 23). Este aumento sorprendente de la síntesis proteica debida a la administración de una composición tal y como se reivindica en la presente invención es de hasta 5,4 veces superior a el resultado obtenido únicamente administrando cada uno de los extractos por separado (Rhodiola o Rhaponticum) Efectivamente, tal y como se describe en la página 135 líneas 5 a16 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 2 de agosto de 2017 y se observa en las figuras 36, 37 y la tabla 24, los extractos de Rhodiola y Rhapenticum administrados por separado no son capaces de estimular la síntesis proteica en el musculo.

Este claro efecto sinérgico no habría sido esperable a la vista de las enseñanzas de los documentos citados por el examinador.

- 3- Adicionalmente, adjuntamos resultados complementarios donde demostramos que la composición reivindicada tiene un efecto positivo en la masa muscular en humanos sometidos a 8 semanas de entrenamiento de resistencia y que han tomado una composición tal y como se reivindica (Figura 1 del Anexo 1)
- 4- En la figura 2 de dicho Anexo 1, también se puede ver como ratones tratados con la composición reivindicada presentan una protección de la destrucción proteica en el musculo (proteína ubiquitinada) mientras que los extractos por separado no son capaces de proteger la degradación proteica en el musculo.

Con respecto al resto de documentos citados, D2 se centra en el uso de extractos de Rhodiola (sin combinar con otros extractos y sin definir un extracto hidro-alcoholico) y propone su uso para tratar la fatiga o mejorar la cognición o el humor (véase resumen de D2). D2 menciona una enorme cantidad de efectos: cardioprotectivos,

antioxidante, antidepresivos, etc. Sin demostrar ni sugerir su uso para aumentar la síntesis proteica, reducir la atrofia muscular o el decondicionamiento. Tampoco sugiere o propone su uso combinado con otros compuestos.

D3 es otro artículo científico donde se describen extractos de Rhaponticum y sus efectos como antioxidante, anticancerígeno, antimicrobiano, antiparasitario, etc. En ningún momento se sugiere que un extracto de Rhaponticum obtenido usando etanol/agua pueda ser usado con otra planta y mucho menos con Rhodiola y que dicha combinación pueda mejorar la síntesis proteica en el musculo, proteja la masa muscular o reduzca la atrofia muscular in vivo.

Así, puesto que las enseñanzas de los documentos citados están relacionadas con el uso por separado extractos de Rhodiola o de Rhaponticum para un gran número de efectos biológicos que no están relacionados con la síntesis proteica in vivo o la reducción de la atrofia muscular, el experto en la materia nunca hubiese optado por la combinación específica de ambos extractos hidro-alcoholicos tal y como se reivindica las presentes reivindicaciones.

Predecir como dos extractos de plantas diferentes actúan en conjunto no es algo sencillo y menos aún, predecir dicho efecto in vivo. Queremos recordar que en los diversos ejemplos de la presente invención se ha demostrado como los extractos suministrados por separado no presentan acción significativa alguna tanto en la síntesis proteica como en reducción de la atrofia muscular o decondicionamiento (ver por ejemplo la tabla 23 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 2 de agosto de 2017 y la figura 2 del anexo 1)

Por tanto, el experto en la materia, a la vista de las enseñanzas de los documentos citados por la examinadora, no hubiese esperado que la composición reivindicada pudiese tener un efecto sinérgico in vivo tan mejorado con respecto a los extractos por separado (de hasta 5,4 veces superior) en la síntesis proteica o en la reducción de la atrofia muscular. Estos efectos son por tanto sorprendentes e inesperados e indican que la composición reivindicada es inventiva sobre el estado de la técnica.



MADRID – BOGOTÁ – MEDELLÍN – SAN FRANCISCO – BRUSELAS – GUANGZHOU
BARCELONA – ALICANTE – SEVILLA – VALENCIA – VIGO – VITORIA – ZARAGOZA

Así, se solicita a la examinadora que, en base a estos argumentos, reconsidere las objeciones relativas al nivel inventivo de la presente invención.

Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita las modificaciones que se han facilitado, las cuales no amplían materia y subsanan las objeciones realizadas por el examinador. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y se proceda con la concesión del Derecho sobre la Patente de la referencia.

Para efectos de notificaciones, recibiré estas vía internet al correo electrónico claudia.caro@ponsip.com, en la secretaría de esa Dirección y/o en la de la Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

Agradezco su atención.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC No 40.017.374 de Tunja
T.P. No 36.448 del C.S de la J.
Adjunto lo anunciado.

Capítulo reivindicatorio con control de cambios

1. Una composición que comprende un extracto de Rhaponticum y un extracto de Rhodiola que contiene entre un 3% a un 6% de rosavinas totales y un 1% a 4% de salindrosas, donde la composición está compuesta por el extracto de Rhodiola en una cantidad de 1% a 50 % en peso de la composición y el extracto de Rhaponticum se encuentra en una cantidad de 50% a 99% en peso de la composición o la composición está compuesta por el extracto de Rhodiola en una cantidad de 50% a 99% en peso de la composición y el extracto de Rhaponticum se encuentra en una cantidad de 1% a 50% en peso de la composición, los extractos de Rhaponticum y Rhodiola se obtienen mediante extracción con etanol en agua ~~donde la relación de masa del extracto de Rhaponticum y el extracto de Rhodiola está entre 60:40 y 40:60 basado en el peso total de la composición~~ y la composición contiene 0.5% a 3% de ecdisteronas y un 0.1% a 5.0 % de 20- hidroxiecdisona.
2. La composición de la reivindicación 1, donde la relación de masa del extracto de Rhaponticum y el extracto de Rhodiola es de 50:50.
3. La composición de la reivindicación 1, donde el extracto de Rhaponticum comprende ecdisteroides de entre 0.1 % - 10 %.
4. La composición de la reivindicación 1, donde el extracto de Rhaponticum comprende ecdisteroides de entre 0.4 % a 5 %.
5. La composición de la reivindicación 1, donde el extracto de Rhodiola comprende rosavina de entre 1% a 5%.
6. Una composición farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 1.
7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, donde la formulación comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

Capítulo reivindicatorio en limpio.

1. Una composición que comprende un extracto de Rhaponticum y un extracto de Rhodiola que contiene entre un 3% a un 6% de rosavinas totales y un 1% a 4% de salindrosas, donde la composición está compuesta por el extracto de Rhodiola en una cantidad de 1% a 50 % en peso de la composición y el extracto de Rhaponticum se encuentra en una cantidad de 50% a 99% en peso de la composición o la composición está compuesta por el extracto de Rhodiola en una cantidad de 50% a 99% en peso de la composición y el extracto de Rhaponticum se encuentra en una cantidad de 1% a 50% en peso de la composición, los extractos de Rhaponticum y Rhodiola se obtienen mediante extracción con etanol en agua y la composición contiene 0.5% a 3% de ecdisteronas y un 0.1% a 5.0 % de 20- hidroxiecdisona.
2. La composición de la reivindicación 1, donde la relación de masa del extracto de Rhaponticum y el extracto de Rhodiola es de 50:50.
3. La composición de la reivindicación 1, donde el extracto de Rhaponticum comprende ecdisteroides de entre 0.1 % - 10 %.
4. La composición de la reivindicación 1, donde el extracto de Rhaponticum comprende ecdisteroides de entre 0.4 % a 5 %.
5. La composición de la reivindicación 1, donde el extracto de Rhodiola comprende rosavina de entre 1% a 5%.
6. Una composición farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 1.
7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, donde la formulación comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

ANEXO 1.

Experimento 1:

Efecto de la suplementación durante 8 semanas de la combinación de extractos de Rhodiola y Rhaponticum en la masa muscular de hombres sometidos a actividad recreativa durante un programa de entrenamiento de resistencia.

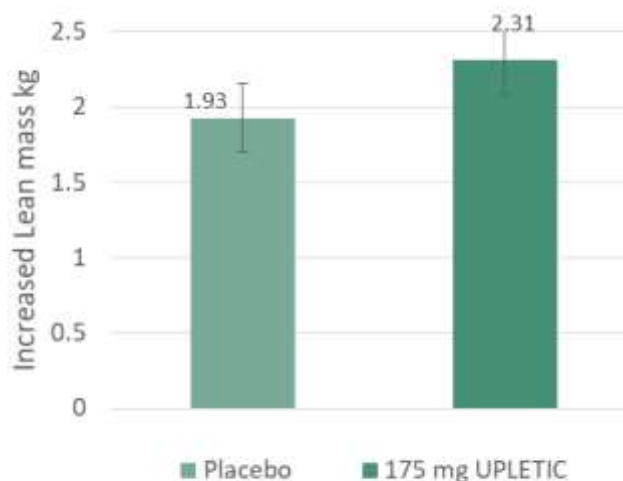


Figura 1. Aumento de la masa muscular o masa magra (Lean Mass) tras 8 semanas de suplementación con extractos de Rhodiola y Rhaponticum (175mg UPLETIC) versus placebo. Efecto significativo del tratamiento $p=0,03$

Experimento 2.

El aporte de Rhodiola (Ro) y Rhaponticum (Ra) disminuye la degradación y pérdida de proteínas musculares de musculo esquelético (musculo Soleus) durante un periodo de decondicionamiento. Como se puede ver en la figura 2, los extractos de Rhodiola (Ro) y Rhaponticum (Ra) por separado presentan una degradación proteica importante si se compara con un animal control que no ha sufrido inmovilización muscular (decondicionamiento) ($p < 0,05$). Sin embargo, la cantidad de proteínas ubiquitinadas en animales que ha sufrido inmovilidad muscular y que han sido complementados con las diferentes combinaciones de Ra y Ro son similares al grupo

control (que no ha sufrido inmovilización). Este resultado indica que hay una protección de la combinación de Ro y Ra a la destrucción proteica durante el decondicionamiento.

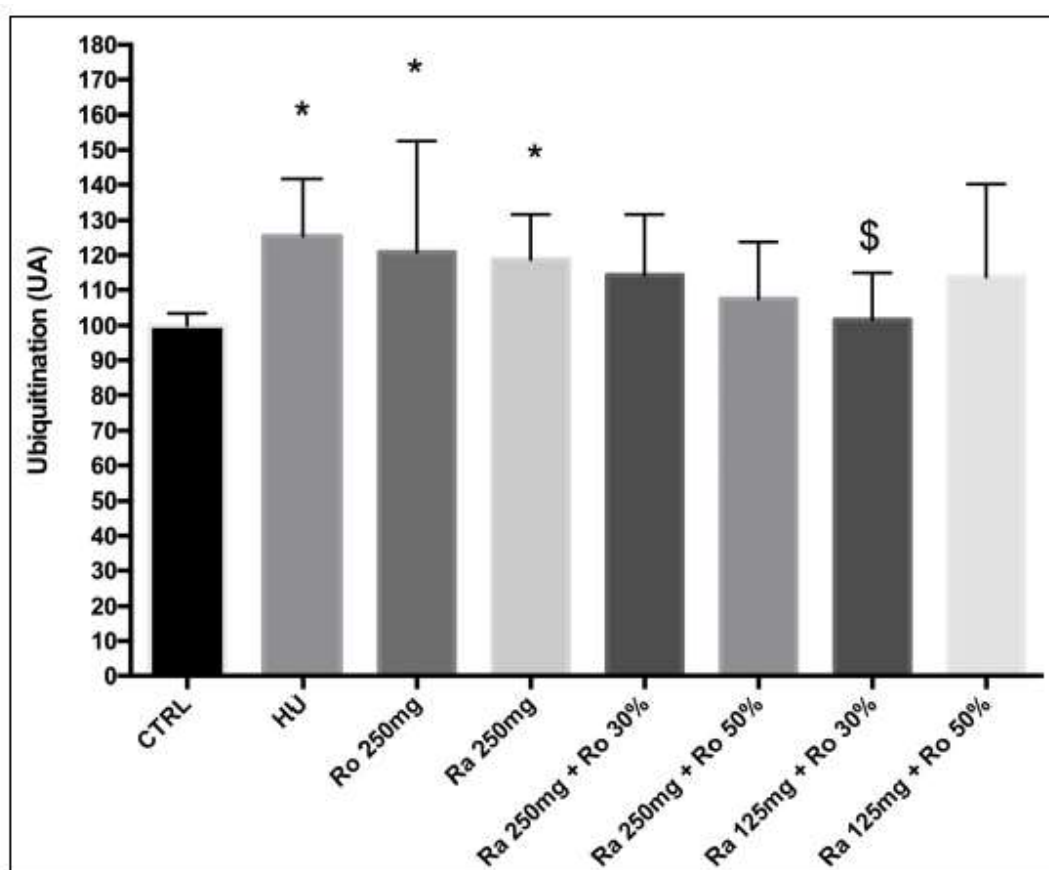


Figura 2: Efecto de las proteínas ubiquitinadas tras 14 días de inmovilización de la pata en animales tratados con Rhodiola y/o Rhaponticum.

Contenido de proteínas ubiquitinadas en:

- CTRL: musculo de animal que no ha sido inmovilizado.
- HU: músculo inmovilizado (sin tratamiento alguno).
- Ro 250mg: musculo inmovilizado de animal únicamente tratado con Rhodiola.
- Ra 250mg: musculo inmovilizado de animal únicamente tratado con Rhaponticum
- El resto son combinaciones de Ra y Ro.