



Bogotá, D.C., 27 de febrero de 2023

Señora
Directora de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Respuesta al Oficio No. 19628, notificado el 01 de diciembre de 2022
Expediente: NC2020/0012603
Patente: “COMPUESTOS Y SUS USOS PARA ALIVIAR SÍNTOMAS ASOCIADOS A LA MENOPAUSIA”
Solicitantes: ESTETRA SPRL

ADRIANA PAOLA PEÑARANDA URBINA, identificada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi condición de apoderada de **ESTETRA SPRL**, me permito dar respuesta al Oficio No. 19628, notificado el 01 de diciembre de 2022, por lo que pido a su Despacho tener en cuenta lo siguiente:

1. Modificaciones en las reivindicaciones:

La reivindicación 1 se modifica para que ya no reivindique un uso médico. Además, la reivindicación 1 modificada especifica que la composición comprende 20 mg de monohidrato de estetrol. La base para una dosis de 20 mg está presente en la solicitud PCT presentada en la página 3, línea 27, página 14 líneas 1-3, los Ejemplos tal como se presentaron (particularmente a partir de la página 43, sección F en adelante). La base para el monohidrato de estetrol está presente en toda la solicitud tal como se presentó, p. ej. en la reivindicación 7 de la solicitud PCT tal como se presentó.

La reivindicación 1 se modifica adicionalmente para indicar que la composición no comprende un componente progestágeno. La base está presente en la solicitud PCT presentada en la página 14, líneas 1-5. Estas líneas establecen claramente que independientemente de si la paciente todavía tiene útero o no, el componente de estetrol se puede usar como único principio activo en la composición.

El Solicitante considera que el juego modificado de reivindicaciones no abarca un objeto que exceda el contenido de la solicitud tal como se presentó.

Anexo me permito presentar las reivindicaciones modificadas en su versión en limpio, así como la constancia de solicitud de modificación voluntaria presentada bajo el expediente NC2023/0002158.

2. Observaciones relativas al objeto reivindicado:

El Solicitante manifiesta respetuosamente que cualquier objeción relacionada con una supuesta falta de claridad o la ocurrencia de reivindicaciones de uso se vuelve discutible por las modificaciones introducidas actualmente en las reivindicaciones. Además, el Solicitante desea presentar observaciones adicionales que ilustren el quid de la invención.

Con anterioridad a los presentes descubrimientos realizados por los inventores, hubo consenso en la técnica de que la administración de dosis bajas de estetrol (es decir, 2-10 mg) podría ayudar a aliviar los síntomas vasomotores asociados con la menopausia. Además, era conocido que las dosis de estetrol superiores a 10 mg debían evitarse debido a los efectos secundarios asociados

con los estrógenos. Sin embargo, al realizar una extensa investigación se llegó a la conclusión inesperada de que la dosis mínima efectiva de monohidrato de estetrol para aliviar los síntomas vasomotores asociados con la menopausia era de aproximadamente 15 mg (razonablemente extrapolada a 20 mg). Como se describe en detalle en la presente solicitud tal como se presentó (véase la tabla y las conclusiones en las páginas 32 y 33 del texto PCT tal como se presentó y otros resultados), la eficacia del monohidrato de estetrol cuando se usa en una dosis de 15 mg o superior mejoró con respecto a las dosis más bajas de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg de estetrol. Aunque la dosis de 10 mg no difirió significativamente del placebo, los 15 mg dieron como resultado valores de p muy bajos. Por lo tanto, la presente solicitud proporciona un efecto mejorado usando aproximadamente 15 mg de monohidrato de estetrol.

Además de la eficacia mejorada, también se pudo observar que 15 mg de monohidrato de estetrol no dieron como resultado un mayor aumento de los efectos secundarios, produciéndose un efecto de meseta a partir de 10 mg de estetrol. Este perfil de seguridad mejorado se demuestra en la solicitud presentada en el punto E de los resultados (página 42 de la solicitud PCT presentada). Este estudio clínico indica claramente que el número de TEAE no aumentó (y posiblemente incluso se redujo) en las pacientes que recibieron dosis de 15 mg frente a 10 mg (Punto E, Tabla 2). Adicionalmente, el número de biopsias endometriales tomadas, indicativo de engrosamiento endometrial y un riesgo potencial de desarrollar cáncer, también es menor en los sujetos que recibieron 15 mg frente a 10 mg de monohidrato de estetrol (Punto E, Tabla 1).

Los efectos técnicos descritos anteriormente pueden extrapolarse razonablemente a una dosis de 20 mg de monohidrato de estetrol tal como se demuestra en los Ejemplos de la solicitud tal como se presentó. De hecho, para evaluar si los parámetros relevantes para evaluar la seguridad de una dosis equivalente a una cantidad de 20 mg de monohidrato de estetrol seguían siendo favorables, ambas cantidades de estetrol han sido comparadas en detalle por los inventores. Particularmente, a partir de la página 43 de la solicitud PCT tal como se presentó en adelante, se han comparado numerosos parámetros para las dos dosis. Dichos parámetros incluyen los niveles de triglicéridos, niveles de glucosa, niveles de colesterol, niveles de colesterol HDL, niveles de colesterol LDL y niveles de telopéptido C-terminal. No se observaron desventajas significativas para la dosis de 20 mg (p. ej., página 45, líneas 6-7 y líneas 14-16, de la solicitud PCT tal como se presentó). De la conclusión en la página 46 de la solicitud PCT tal como se presentó, está claro que la dosis de 20 mg de monohidrato de estetrol da como resultado una eficacia mejorada y un perfil beneficio-riesgo mejorado en comparación con las dosis conocidas en la técnica en el momento de la presentación de la solicitud para aliviar los síntomas asociados con la menopausia (es decir, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg). En apoyo de los datos contenidos en la solicitud PCT tal como se presentó, las mejoras obtenidas por el tratamiento con 20 mg de monohidrato de estetrol en términos de frecuencia (y gravedad) se demuestran más detalladamente en el Anexo A.

En relación con el aspecto de la seguridad, el Solicitante señala además que se han producido datos posteriores a la presentación que indican una falta de diferencia en el aumento del endometrio para 15 mg y 20 mg del monohidrato en un ensayo clínico de fase III. No se pudo observar una diferencia significativa en el grosor del endometrio al comparar el grupo de tratamiento con 15 mg de monohidrato de estetrol con el grupo de tratamiento con 20 mg de monohidrato de estetrol, como lo demuestra un valor de p ajustado de 0,8560 por análisis ANCOVA resumido en la Tabla 1 a continuación. Los detalles completos del estudio clínico de referencia "C301" se pueden encontrar en línea (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04209543>).

Tabla 1: ANCOVA sobre Grosor endometrial (mm) en la semana 13 - Diferencia (C301 Parte de eficacia - SAF - No histerectomizada) Ajuste de Tukey

Trt1	Trt2	Estimado	Valor de p ajustado	LL aj.	UL aj.
E4 15 mg	E4 20 mg	-0,3872	0,8560	-2,1094	1,3349
E4 15 mg	Placebo	5,8607	<0,0001	4,1250	7,5964
E4 20 mg	Placebo	6,2479	<0,0001	4,5325	7,9633



Por tanto, el efecto inesperado de que 15 mg de monohidrato de estetrol es un medio mejorado para tratar los síntomas vasomotores asociados con la menopausia (dicha mejora reside tanto en una mayor eficacia como en una reducción de los efectos secundarios) también se demuestra plausiblemente para la dosis actualmente reivindicada de 20 mg de monohidrato de estetrol. Incluso si el Examinador es de la opinión de que la eficacia mejorada no se demuestra de manera plausible, al menos la reducción de los efectos secundarios es, y como tal ya constituye, un efecto técnico inesperado que es indicativo de actividad inventiva. Por lo tanto, el Solicitante pide respetuosamente que se reconozca la actividad inventiva de las reivindicaciones modificadas presentadas en el presente.

3. Conclusión:

En vista de las enmiendas anteriormente mencionadas y de todos los argumentos anteriores, el solicitante pide respetuosamente la reconsideración y la concesión de las reivindicaciones aportadas. En consecuencia, se solicita respetuosamente la retirada de las objeciones sobre las reivindicaciones. El solicitante respetuosamente afirma que las reivindicaciones enmendadas y la argumentación anterior colocan esta solicitud en condiciones de autorización y se solicita una notificación a tal efecto.

4. Anexos:

Respetuosamente allego a su Despacho:

- 4.1. Las Reivindicaciones en limpio, con las modificaciones realizadas en vista de las observaciones del Examinador.
- 4.2. La constancia de la solicitud de modificación voluntaria de las reivindicaciones, junto con el pago de la tasa oficial.

5. Notificaciones:

Recibiré notificaciones en nuestras oficinas ubicadas en la Carrera 10A No. 121-48, Apto. 102, Edificio Pacandé, Barrio Santa Bárbara, Bogotá, D.C., Colombia o en el correo electrónico info@herrero.com.co

Atentamente,


ADRIANA PAOLA PEÑARANDA URBINA
C.C 53.120.683 de Bogotá
T.P. 162.606 del C. S de J.