



Señora

Sandra Isabel Calderón Rodríguez

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de Patente de Invención PCT denominada
**“TRATAMIENTO DE FIBROMAS CON VITAMINA D Y UN
AGENTE TAL COMO GALATO DE EPIGALOCATEQUINA
(EGCG)”**

Asunto: Respuesta al oficio N° 17816 del 1 de octubre de 2024

Expediente No. NC2021/0011789

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma, obrando en mi calidad de apoderado de **LO.LI. PHARMA S.R.L.** doy respuesta al Oficio No. 17816 del 1 de octubre de 2024, bajo los siguientes términos:

1. Solicitud de patente

1.1. Reivindicaciones

Teniendo lo indicado por el Examinador, el solicitante ha realizado la siguiente modificación al capítulo reivindicatorio:

- La reivindicación 1 ahora limita el agente adicional a la vitamina B6 (página 9, líneas 7 a



14). De la siguiente forma:

1. Una composición que comprende:

- vitamina D,
- uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en: galato de epigallocatequina (EGCG), catequina, galocatequina y galato de epicatequina (ECG),
- epigallocatequina-3-galato, (-)- epigallocatequina-3-galato, (-)-galocatequina-3-O-galato (GCG), (-)-galocatequina-3-galato, (+)-catequina (C), (-)- 20 epicatequina (EC), (+)-galocatequina (GC), (-)- epigallocatequina, (-)-epicatequina-3-galato, (-)-catequina-3-galato y (+)-catequina-3-galato;
- un excipiente o un diluyente, y
- Vitamina B6.

Por lo tanto:

- Se presenta un nuevo Capítulo Reivindicatorio para la presente solicitud de patente, donde: La reivindicación 1 ha sido modificada y los cambios encuentran soporte en la memoria descriptiva.

La modificación realizada en el nuevo Capítulo Reivindicatorio cumple con lo estipulado en el Artículo 30 y Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas definen la materia susceptible de protección y no implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.



2. Examen de patentabilidad

1.2. Nivel inventivo

Con respecto al requisito del nivel inventivo, el examinador concluye que, no hay un efecto técnico diferencial en la composición con vitamina B de la composición mostrada por D2.

Sin embargo, el Solicitante desea hacer énfasis en que la presente invención está dirigida a una combinación de vitamina D, una o más catequinas y vitamina B6, así mismo, presenta un desarrollo que comprende una combinación reivindicada como adecuada para su uso en la prevención, el control y/o el tratamiento de un fibroma uterino o un fibroadenoma. Más específicamente, se demuestra que la combinación reivindicada tiene un fuerte efecto inhibitor sobre la liberación de fibronectina y colágeno in vitro. Dichos compuestos ejercen una acción sinérgica, reduciendo la proliferación de componentes fibróticos, reduciendo posteriormente la deposición excesiva de la matriz extracelular común en los miomas.

Por otro lado, D2 se refiere a sustancias conocidas, como la vitamina D y el EGCC (extracto de té verde), que pueden tener un efecto beneficioso en el tratamiento o la profilaxis de los miomas uterinos, pero no muestra ni sugiere que pueda incluir la vitamina B/B6. Aunque D2 proporciona un incentivo para investigar el efecto de la combinación de EGCG con vitamina D en la página 6, dos últimas líneas del párrafo 4, *"Dado que el EGCG está ahora disponible como suplemento dietético [90], también sería interesante investigar los posibles efectos de combinarlo con vitamina D o paricalcitol"*. El documento no aporta ninguna evidencia científica de la eficacia del tratamiento combinado, ni sugiere incluir otros componentes. Entonces es claro que D2 en ningún momento proporciona una sugerencia para que un experto, desarrolle una composición con Vitamina D, EGCC y Vitamina B6.

En vista de lo anterior, el problema técnico objetivo puede formularse como la provisión de una composición para el tratamiento de los miomas uterinos y el fibroadenoma que tenga un efecto



mejorado con respecto al uso de compuestos individuales.

Por lo tanto, incluso si la persona normalmente versada en la materia hubiera seguido la enseñanza de D2, no habría tenido un supuesto razonable de que una combinación de vitamina D y un agente como el EGCG tendría un efecto sinérgico sobre los componentes individuales. A lo sumo, habría pensado en tener un efecto meramente aditivo entre los dos componentes, dado que D2 no revela ningún conocimiento que un experto pueda utilizar para incluir los agentes citados, como la vitamina B6, en una composición contra la formación de miomas uterinos.

A nivel del mecanismo de acción, el Ejemplo 3 de la invención indica el efecto de la asociación de la vitamina D3 y el EGCG en la disminución de la liberación de fibronectina y colágeno en fibroblastos cultivados (véanse, por ejemplo, las Figuras 1 y 2 y las Figuras 3-6). Los datos in vitro se confirmaron aún más mediante resultados in vivo, como se demuestra en el Ejemplo 4, Tabla 4.

Adicionalmente, nos gustaría llamar la atención del Examinador a los recientes resultados de estudios clínicos que demuestran aún más la eficacia de la composición reivindicada.

En particular, se realizó un estudio piloto, prospectivo, monocéntrico y basado en registros diarios en la L'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena con resultados reportados en la publicación "Extractos de vitamina D y té verde para el tratamiento de los fibromas uterinos en la vida reproductiva tardía: un estudio piloto, prospectivo, basado en diario", Gynecological Endocrinology, Vol. 38, 2022, Número 1, <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1991909>.

Este estudio piloto demostró que un tratamiento a corto plazo con una combinación entre 50 mg de vitamina D y 300 mg de EGCG por día puede causar una reducción en el tamaño de los miomas uterinos (UF) de aproximadamente un tercio en mujeres normo-menstruantes en vida reproductiva tardía. Más específicamente, los autores informaron una reducción significativa en el tamaño promedio de los UF, **tanto a nivel de la paciente (-17.8%, p = .03) como a nivel de**



UF única (-37.3%, p = .015). El efecto fue más evidente en las mujeres con UF intramurales predominantes (p = .016) en comparación con las UF subserosas. Adicionalmente reporta que no se observaron cambios significativos en el volumen uterino y ovárico ni en el grosor endometrial durante el tratamiento. También se reportó una disminución significativa en la duración del flujo menstrual de 0.9 días (p = .04) sin modificación en la duración del ciclo, la intensidad del flujo menstrual y la intensidad del dolor menstrual. La satisfacción con el tratamiento fue en general muy alta, sin que se informaran efectos adversos.

Además, se realizaron otros estudios clínicos que evaluaron la eficacia de **la suplementación combinada de EGCG con vitaminas D3 y B6** en la reducción del volumen y la pérdida de sangre.

Un estudio clínico fue publicado en Costabile L., Burratti M., Biovi G., Pajalich R., Unfer V. donde presentan el EGCG (*Epigallocatechin Gallate*) en combinación con vitamina D3 y vitamina B6 como alternativa prometedora en el manejo de fibromas uterinos IJMDAT 2021; 4: e313 (DOI: 10.32113/ijmdat_20214_313) y que realizaron en 19 mujeres (edad media 44.9 ± 7.5) con al menos una UF, los cuales fueron tratados durante 4 meses con un comprimido de 25 μ de vitamina D3, 150 mg de EGCG y 5 mg de vitamina B6, por vía oral, dos veces al día. Se evaluó el volumen, el número de UF y la pérdida de sangre. Todos los pacientes experimentaron una disminución significativa en el volumen de UF (16.2 ± 2.7 cm³ al inicio vs. 10.9 ± 2.0 cm³ al final del tratamiento; p < 0.0001) con **una reducción promedio de 32.72%**. En un paciente, una UF pequeña (0.5 cm³) desapareció por completo después de 4 meses de tratamiento. Al final del estudio, los pacientes informaron de una reducción significativa de la pérdida de sangre (63% de sangrado abundante y 37% de sangrado normal en T0 frente a 5% de sangrado abundante y 95% de sangrado normal en T1; p < 0.0001).

Un segundo estudio se publica en la European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2021; 25: 2843-2851. El estudio se realizó en 95 mujeres en edad fértil, con al menos un mioma de <4 cm de diámetro. Las pacientes se dividieron en dos grupos: 41 mujeres fueron tratadas



diariamente con dos comprimidos de 25 g de vitamina D + 150 mg de EGCG + 5 mg de vitamina B6 durante 4 meses; 54 mujeres, que representaban el grupo de control, no recibieron ningún tratamiento. El volumen total y la vascularización de los miomas se analizaron por ultrasonido. También se evaluó el sangrado y el dolor pélvico, así como la calidad de vida y la salud de los pacientes a través del cuestionario Short Form Health Survey (SF-36) y Patient Global Impression of improvement (PGI-I). Después de 4 meses de tratamiento diario con vitamina D, EGCG y vitamina B6, a través de la ecografía, los autores del estudio observaron que el volumen total de los miomas **disminuyó significativamente en un 37.9%** en el grupo de estudio (de un valor medio de 20.55 cm³ en T0 a 12.65 cm³ en T1, valor p <0.001) (los resultados se muestran en la Tabla II de la publicación citada, mientras que en el grupo control se observó un aumento del 5.5% del volumen total de fibromas.

Table II. Clinical evaluation of myomas' volume, color score, pelvic pain and quality of life.

Variables	Study group T0	Study group T1	p-value	Control group T0	Control group T1	p-value
Myomas' volume (mean/SD) cm ³	20.55 ± 1.16	12.75 ± 1.16	< 0.001	21.31 ± 1.91	22.5 ± 2.11	0.83
Color score 1 (n°- %)	58 (63.7)	65 (71.4)	0.06	60 (61.2)	57 (58.1)	0.55
Color score 2 (n°- %)	33 (36.3)	26 (28.6)	0.09	38 (38.8)	41 (41.9)	0.11
Number of total myomas (n°)	91	99	0.88	91	99	0.88
Heavy bleeding (n°- %)	23 (56%)	17 (41%)	0.09	27 (50%)	26(48.1%)	0.9
Pelvic pain: VAS scale (median)	4 (4-5)	2 (1-3)	0.03	4 (4-6)	4(4-5)	0.28
SF-36 (mean/SD)	61.86 ± 9.21	80.77 ± 10.71	< 0.001	59.45 ± 8.98	67.41 ± 9.11	0.21

Abbreviation: T0: Before treatment, T1: After 4 months of therapy with vitamin D, EGCG and vitamin B6. Color Score 1: Absence of vascularization, 2: Peripheral vascularization. Vas scale: Visual analogue scale. SF-36: Short Form Health Survey 36.

Con respecto a la vascularización del mioma, **se observó una disminución de la vascularización periférica (puntuación de color 2) en el 7.7% de los pacientes tratados (36.3% antes del tratamiento frente a 28.6% después del tratamiento)**, mientras que en el grupo control se encontró un aumento del 5.5% de la puntuación de color 2 (38.8% antes del tratamiento frente a 41.1% después del tratamiento). Ni el número de miomas (91 antes del tratamiento vs. 99 después del tratamiento) ni su localización cambiaron después de 4 meses de tratamiento en ambos grupos (ver Tabla II).



Otro estudio clínico se publica en Porcaro G., Angelozzi P. “Uterine fibroid treatment with Vitamin D combined with Epigallocatechin gallate and Vitamin B6: a controlled pilot study” IJMDAT 2021; 4: e300 (DOI: 10.32113/ijmdat_20213_300). En este estudio se inscribieron 43 mujeres con diagnóstico de UF y se dividieron en dos grupos: a) grupo de estudio, tratado dos veces al día con 150 mg de EGCG, 25 µg de vitamina D y 5 mg de vitamina B6, durante 4 meses; b) grupo control, sin tratamiento. Se monitoreó y analizó el volumen, el número de UF, el sangrado menstrual, las molestias pélvicas, la anemia y la hipertensión. Como se informó en la publicación anterior, la combinación de EGCG con vitamina D y vitamina B6 demostró ser efectiva para reducir el volumen de UF y el dolor pélvico y la fatiga asociados. Además, el tratamiento mejoró el sangrado menstrual y el estado de anemia. Cabe destacar, en línea con otros resultados, **se observó una reducción del 35% en el volumen de UF tras el tratamiento con EGCG, vitamina D y vitamina B6 durante cuatro meses**. En cambio, el grupo de control no recibió tratamiento y experimentó un aumento del 4% en el tamaño del volumen de UF. Además, el sangrado menstrual se redujo o normalizó por completo, y ninguna mujer informó de una pérdida abundante de sangre después del tratamiento.

Por lo tanto, todos los resultados anteriores demuestran aún más los resultados inesperados obtenidos con la combinación de vitamina D y EGCG, eventualmente en combinación con otros productos naturales como la vitamina B6 en el manejo de los miomas uterinos.

En cuanto al nivel inventivo, no es posible que una persona normalmente versada en la materia tomando el conocimiento de D2 sin experimentos detallados como los mostrados en los resultados de artículos científicos citados anteriormente, desarrolle una composición como la reivindicada para el tratamiento de los miomas uterinos, un experto no podría proporcionar la composición reivindicada ya que el estado de la técnica solo se refiere a una sola composición de vitamina D y EGCG por separado, no menciona las composiciones de vitamina B6 para los miomas uterinos ni las composiciones de vitamina D, EGCG y vitamina B6 con los efectos inesperados que los citados en los estudios clínicos citados anteriormente.



Conclusiones

Con la modificación realizada al capítulo reivindicatorio y los argumentos proporcionados anteriormente, el solicitante considera subsanadas las objeciones del examinador.

En consecuencia y luego de haber presentado los argumentos necesarios y haber realizado las modificaciones pertinentes en el capítulo reivindicatorio de la presente invención, queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000.

Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.

Anexos: Capitulo reivindicatorio modificado con control de cambios.
 Capitulo reivindicatorio modificado en limpio.
 Comprobante de pago por modificación de la solicitud.

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende:

- vitamina D,
- uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en: galato de epigallocatequina (EGCG), catequina, galocatequina y galato de epicatequina (ECG),
- epigallocatequina-3-galato, (-)- epigallocatequina-3-galato, (-)-galocatequina-3-O-galato (GCG), (-)-galocatequina-3-galato, (+)-catequina (C), (-)- 20 epicatequina (EC), (+)-galocatequina (GC), (-)- epigallocatequina, (-)-epicatequina-3-galato, (-)- catequina-3-galato y (+)-catequina-3-galato;
- un excipiente o un diluyente, y
- Vitamina B₆.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, siendo una composición farmacéutica, un complemento, un producto alimenticio o un producto de bebida.

3. La composición, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende: EGCG en forma de un extracto de una hoja de la planta del té verde, celulosa microcristalina, fosfato de calcio o fosfato dicálcico, vitamina D₃, vitamina B₆, estearato de magnesio y dióxido de silicio.

4. La composición, de acuerdo con la reivindicación 3 comprende:

- 150mg de extracto de una hoja de la planta del té verde, 95% polifenoles y 45% EGCG;
- 25 mcg de Vitamina D₃;
- 5mg de Vitamina B₆.

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende:

- vitamina D,
- uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en: galato de epigallocatequina (EGCG), catequina, galocatequina y galato de epicatequina (ECG),
- epigallocatequina-3-galato, (-)- epigallocatequina-3-galato, (-)-galocatequina-3-O-galato (GCG), (-)-galocatequina-3-galato, (+)-catequina (C), (-)- 20 epicatequina (EC), (+)-galocatequina (GC), (-)- epigallocatequina, (-)-epicatequina-3-galato, (-)- catequina-3-galato y (+)-catequina-3-galato;
- un excipiente o un diluyente, y
- Vitamina B6.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, siendo una composición farmacéutica, un complemento, un producto alimenticio o un producto de bebida.

3. La composición, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende: EGCG en forma de un extracto de una hoja de la planta del té verde, celulosa microcristalina, fosfato de calcio o fosfato dicálcico, vitamina D₃, vitamina B₆, estearato de magnesio y dióxido de silicio.

4. La composición, de acuerdo con la reivindicación 3 comprende:

- 150mg de extracto de una hoja de la planta del té verde, 95% polifenoles y 45% EGCG;
- 25 mcg de Vitamina D₃;
- 5mg de Vitamina B₆.



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2024/0017968
Recibo: 24-105100
Fecha: 26/12/2024

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
CC: 79.339.809
Consignación No: 1058068

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2021/0011789

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000