



00 79769

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH** ✓

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio **Alemania** ✓

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad **D-65216 Ingelheim am Rhein** Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre **EMILIO FERRERO**

Dirección y Domicilio **Carrera 4 No. 72-35** ✓

Ciudad **Bogotá, Colombia.** Teléfono **3-47-36-11**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es) **1- Dr. Anke ESPERESTER / 2- Dr. Hans W. FREY**
3- Dr. Jean-Michel VIX ✓

Identificación **1- Rosmerthastrasse 84, 55126 Mainz, Alemania.**

Dirección **2- Helmerichstrasse 35, 55437 Ockenheim, Alemania.**
3- Neuberg 1c, 65193 Wiesbaden, Alemania. ✓

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIAS VENOSAS CRÓNICAS UTILIZANDO UN EXTRACTO DE HOJAS DE VID ROJA** ✓

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País

(32) Fecha

(31) No. Solicitud

US.
Convención de París

20 de Octubre de 1999

60/160.518

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo:09255-801-024-2
RCR/mmm-ITD 149

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL : **B61K 35/118**

19 11 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un suplemento dietético que consta de un extracto acuoso de hojas de vid roja y un vehículo aceptable, que previene y reduce la incomodidad relacionada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☒ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva <i>por 4 de \$608.000.-</i> | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: <i>Norteamericana No. 60/160.518</i> | ☒ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☒ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA



NOMBRE EMILIO FERRERO

438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

Método para el tratamiento de insuficiencias venosas crónicas utilizando un extracto de hojas de vid roja

DATOS DE UNA SOLICITUD RELACIONADA

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional en los Estados Unidos de América número de serie 60/160.518 presentada el 20 de Octubre de 1999.

CAMPO TÉCNICO DEL INVENTO

- 10 El presente invento se refiere a un suplemento dietético, y más particularmente, a un suplemento dietético destinado a prevenir o aliviar la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

- 15 Actualmente, hay por todo el mundo millones de personas que padecen de una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las piernas. Este estado común está caracterizado por una inadecuación de la circulación venosa para devolver la sangre desde las piernas al corazón. La falta de un retorno venoso
20 adecuado da como resultado una estasis venosa y una presión incrementada dentro de la circulación venosa, favoreciendo el desarrollo de edemas y la retención tisular de agua.

- La insuficiencia venosa crónica (CVI, de *Chronic Venous Insufficiency*) es un trastorno funcional causado por una inadecuación persistente del retorno venoso y
25 se caracteriza clínicamente por edemas, cambios de piel y quejas subjetivas tales como por piernas cargadas y cansadas, dolor o sensaciones de hormigueo, que se amplifican típicamente al permanecer de pie y por altas temperaturas del medio ambiente. Esta disfunción puede ser una fuente de angustia principal con un impacto negativo importante sobre el bienestar global y la calidad de vida de los pacientes.
30 Las etapas tempranas (de grado I) se caracterizan por flebectasia paraplantar coronal, congestión subfascial y edema; una CVI de grado II se asocia con cambios de piel de baja magnitud, eczema y lipodermatoesclerosis. Si permanecen sin tratar, los grados I y II progresan con frecuencia hasta una etapa avanzada caracterizada por úlceras venosas recurrentes de las piernas (grado III). La angustia causada por los síntomas,

incluso aunque inicialmente sea relativamente suave, y el riesgo de complicaciones posteriores, exigen que se inicien apropiadas medidas de apoyo y prevención en las etapas tempranas de una CVI.

Aunque algunos pacientes, incluso en etapas tempranas, pueden requerir un tratamiento quirúrgico (escleroterapia y cirugía de varices), el uso de medias de compresión con o sin fisioterapia adicional constituye el enfoque de tratamiento más corriente. El efecto de compresión es meramente mecánico, es decir que este enfoque no afecta ni corrige la disfunción biológica relacionada (una fragilidad capilar en particular). Además, el tratamiento con medias de compresión carece con frecuencia de anuencia por causa de preocupaciones cosméticas y de la inconveniencia global de las medias de compresión, en particular durante el verano. Por lo tanto, hay una necesidad urgente de enfoques alternativos, que sean eficaces, bien tolerados y más convenientes.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DEL INVENTO

Sorprendentemente, se ha encontrado que un extracto acuoso de hojas de vid roja se pueden usar para la preparación de un suplemento dietético destinado a la prevención y al tratamiento de la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores.

20

El presente invento se refiere por lo tanto a un método para prevenir y/o aliviar la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores, cuyo método comprende administrar un suplemento dietético que contiene un extracto acuoso de hojas de vid roja.

Otro aspecto del presente invento lo constituye una composición de suplemento dietético que comprende un principio activo que es capaz de prevenir y/o tratar la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores, y un vehículo aceptable desde puntos de vista farmacéuticos, cosméticos o dietéticos, con la mejora de que dicho principio activo consiste esencialmente en un extracto acuoso de hojas de vid roja.

30

La composición de suplemento dietético del presente invento consiste preferiblemente en ingredientes herbarios derivados de una extracción acuosa a partir de hojas de vid roja (*folia vitis viniferae*; Extractum Vitis viniferae e folium spissum et siccum) y un vehículo aceptable. Este extracto contiene glicósidos, glucorónidos de flavonas (flavonoles) y flavonoides, teniendo al quercetin-3-O- β -D-glucorónido y

a la isoquercitrina (quercetin-3-O- β -glucósido) como sus ingredientes activos principales. La extensión de sus acciones fisiológicas no ha sido todavía explicada plenamente, pero los estudios *in vitro* indican que éstos tienen propiedades antioxidantes y anti-inflamatorias y que inhiben la agregación de plaquetas y a la hialuronidasa y reducen los edemas, posiblemente por reducción de la permeabilidad capilar. Los experimentos *in vivo* preclínicos han demostrado efectos anti-inflamatorios y engrosadores de las paredes capilares.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

10 En una realización preferida, el suplemento dietético está en una forma apropiada para su administración por vía oral, en particular en una forma de dosificación sólida, es decir la de una cápsula o tableta, que consta de 20 a 60 % de un extracto acuoso de hojas de vid roja con un alto contenido de flavonoides, de 2-15 %. Otra forma preferida de dosificación es la de gotas, que contienen de 3 a 15 90 % del extracto. Otras apropiadas formas de administración pueden consistir en tabletas revestidas, jarabes, o similares.

Teniendo en cuenta lo que antecede, un objeto principal del presente invento es proporcionar un suplemento dietético para prevenir y aliviar la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las 20 extremidades inferiores.

Un objeto adicional del presente invento es proporcionar un suplemento dietético para prevenir y/o aliviar la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores, que comprende ingredientes herbarios, en que el suplemento dietético se produce como 25 consecuencia de un proceso controlado que conserva las cualidades curativas herbarias de los ingredientes.

Todavía un objeto adicional del presente invento es proporcionar un suplemento dietético que sea eficaz para prevenir y/o aliviar la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades 30 inferiores.

Todavía un objeto adicional del presente invento es proporcionar un suplemento dietético para prevenir y/o aliviar la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores, que comprenda ingredientes herbarios y tenga efectos colaterales mínimos o

ningún efecto colateral y por lo tanto sea seguro para consumo interno.

Una parte fundamental del presente invento la constituye la preparación de un suplemento para su administración por vía oral que contiene un extracto acuoso preparado a partir de hojas secas de vid roja. Este último está caracterizado por un
5 alto contenido de 2 a 20 %, preferiblemente de 2 a 10 % de flavonoides biológicamente activos.

Con el fin de que este invento se comprenda más completamente, se presentan los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se dan con la finalidad de ilustrar realizaciones de este invento, y no han de ser interpretados como que limiten al
10 alcance del invento de ninguna de las maneras.

Los ejemplos que siguen son ilustrativos y, como se reconoce por un experto en la materia, las condiciones particulares se podrán modificar en lo necesario para composiciones individuales. Los materiales usados en los ensayos presentados a continuación o bien están comercialmente disponibles o se preparan con facilidad a
15 partir de materiales comercialmente disponibles por los expertos en la técnica.

La base del suplemento es el extracto acuoso de hojas de vid roja (*foliae vitis viniferae* L.). El material de partida para la preparación del extracto son las hojas de vid roja recogidas en un momento en el que el contenido de flavonoides ha alcanzado un valor óptimo. Esto sucede usualmente en torno a la época de cosecha de las uvas.
20 Las hojas son cuidadosamente secadas y trituradas. Para la extracción, las hojas son cortadas en trozos, preferiblemente de 5 a 10 mm. Para conseguir un alto contenido de flavonoides, la extracción se realiza a una temperatura elevada, preferiblemente a una temperatura en el margen de 60° a 80°C, durante un período de tiempo de al menos 6 hasta 10 horas. El método preferido es el de una percolación exhaustiva.

25 El denominado extracto fluido, obtenido en el curso de la extracción, se puede usar directamente en la preparación de formas de dosificación líquidas. Con el fin de obtener un extracto más concentrado, preferiblemente se elimina al menos una parte del disolvente por uso de un evaporador apropiado. El extracto espeso obtenido en esta operación se puede usar de nuevo directamente en la preparación de formas de
30 dosificación líquidas.

Para la preparación de formas de dosificación sólidas, el extracto espeso es secado, por ejemplo mediante uso de un horno de desecación en vacío o de un transportador de desecación en vacío. Se pueden añadir vehículos o excipientes durante la desecación, para facilitar el tratamiento ulterior del extracto. Dichos

vehículos o excipientes pueden ser dióxido de silicio, maltodextrina, jarabe de glucosa, celulosa y otros.

El suplemento para administración por vía oral se prepara usando técnicas usuales aplicadas en la industria alimentaria o en la industria farmacéutica. Las formas preferidas de administración son tabletas, inclusive tabletas revestidas o cápsulas. Sin embargo, se pueden escoger también preparaciones líquidas, preferiblemente gotas.

Con el fin de prevenir y/o aliviar la incomodidad de una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores, el suplemento dietético se deberá tomar en dosificaciones correspondientes a 80 hasta 1.000 mg de extracto, preferiblemente 300-800 mg, en particular 350-750 mg por día. La cantidad total de extracto se puede dividir en hasta 1 a 3 cápsulas o tabletas por día (o una dosis equivalente por medio de una forma líquida). La dosis diaria deberá tomarse de una sola vez, preferiblemente por la mañana.

Se puede esperar una mejora impresionante de los síntomas en el transcurso de 6 semanas de uso continuo. El efecto óptimo se mantiene o amplifica por un uso más prolongado.

Con el fin de comprobar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del suplemento dietético del presente invento, se realizó un estudio de grupos paralelos, doble ciego, controlado por un placebo y distribuido aleatoriamente en una muestra amplia y representativa de pacientes con evidencia de insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores. Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y con los Principios de la Buena Práctica Clínica. Los resultados se exponen a continuación:

Objetivo - Averiguar la eficacia y la seguridad de dosis administradas una vez por día de 360 y 720 mg de un extracto de hojas de vid roja (RVLE, de *Red Vine Leaf Extract*) comparado con un placebo en pacientes con insuficiencia venosa crónica (CVI) de grado I y de grado II incipiente.

Diseño - Un estudio de centros múltiples, de grupos paralelos, controlado por un placebo, doble ciego y distribuido aleatoriamente durante 12 semanas.

Pacientes - Pacientes externos masculinos y femeninos con una edad entre 25 y 75 años con CVI de grado I y grado II (es decir sin cambios tróficos extensos), sin condiciones médicas significativas adicionales y que no son tratados con medias de compresión, ni con diuréticos u otros fármacos que afecten al balance de fluidos.

Intervención - Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento doble ciego con un placebo o con 360 mg del RVLE o 720 mg del RVLE una vez por día durante 12 semanas, precedido y seguido por un tratamiento simple ciego con un placebo durante 2 semanas para eliminación por lavado durante el experimento y al final del ensayo en la línea de referencia, respectivamente. Los criterios de estudio fueron evaluados en la línea de referencia, después de 6 y 12 semanas de tratamiento y 2 semanas después de haber cesado el tratamiento.

Medidas de los fenómenos resultantes - Medida del fenómeno principal: Cambio en el volumen de la parte inferior de la pierna, como se determina mediante pletismografía por desplazamiento de agua. Medidas de los fenómenos secundarios: Cambio en la circunferencia de los tobillos y de las pantorrillas; cambio en la intensidad de síntomas claves ("piernas cargadas y cansadas", "sensación de tirantez", "sensación de hormigueo" y "sensibilidad/dolor") comparada con la línea de referencia.

Resultados - De los 260 pacientes inscritos y agrupados aleatoriamente, 219 completaron el estudio de acuerdo con el protocolo. En el análisis de la intención para tratamiento (N = 257), el volumen medio ($\pm$ SD = desviación típica) de las partes inferiores de las piernas de los pacientes tratados con un placebo (N = 87) aumentó en $15,2 \pm 90,1$ g (masa de agua desplazada) en comparación con la línea de referencia después de un tratamiento durante 6 semanas y en $33,7 \pm 96,1$ g en comparación con la línea de referencia después de un tratamiento durante 12 semanas. En pacientes tratados con el RVLE de acuerdo con este invento, por el contrario, disminuyó el volumen de las partes inferiores de las piernas y, después de un tratamiento durante 12 semanas, la diferencia en el volumen medio de las partes inferiores de las

piernas entre los grupos con tratamiento activo y el grupo con placebo fue de -75,9 g (CI (concentración inhibitoria) del 95 %: de -106,1 a 45,8 g) para el grupo con 360 mg del RVLE (N = 86) y de -99,9 g (CI del 95 %: de -130,3 a -69,6 g) para el grupo con 720 mg del RVLE (N = 84). Los cambios en la

5 la circunferencia de las pantorrillas mostraron un cuadro similar; en pacientes tratados con el RVLE, tanto la dosis más alta (720 mg) como, en una magnitud menor, la dosis más baja (360 mg) dieron como resultado una evidente reducción en la circunferencia en el transcurso del tiempo, mientras que, en pacientes tratados con el placebo, las circunferencias permanecieron

10 ampliamente inalteradas (CI del 95 % de los efectos estimados de tratamientos frente al placebo después de 12 semanas: de -1,40 a -0,56 cm para 360 mg del RVLE y de -1,73 a -0,88 cm para 720 mg del RVLE). Las reducciones en la circunferencia de los tobillos fueron cualitativamente similares pero cuantitativamente menos señaladas.

15

Hubo una clara mejoría en los síntomas claves de CVI a las 6 semanas con todos los tratamientos, pero se observó una mejoría adicional en la semana 12ª solamente en los grupos con tratamiento activo; a las 12 semanas, los cambios comparados con la línea de referencia fueron significativamente

20 mayores ($p < 0,001$) en ambos grupos con tratamiento activo que en el grupo placebo. Los tratamientos fueron bien tolerados. Los sucesos desfavorables (AE de *Adverse Events*) fueron raros y usualmente débiles. Dos AE durante el tratamiento con el placebo condujeron a una hospitalización. Tres pacientes adicionales fueron retirados a causa de los AE que se

25 produjeron durante el tratamiento con el placebo.

Conclusión - Dosis a razón de una vez por día de 360 y 720 mg del RVLE aparecieron como seguras y eficaces en el tratamiento de una CVI suave, reduciendo el edema y la circunferencia de las partes inferiores de las piernas,

30 mientras que mejoraban los síntomas claves relacionados con la CVI. La magnitud de la reducción del edema es al menos equivalente a la que se informa para las medias de compresión y/o otros agentes reductores de los edemas. La dosis más alta fue tolerada igual de bien que la dosis más baja pero dio como resultado una mejoría ligeramente mayor y más prolongada.

Resultará fácilmente evidente para los expertos en la técnica que se pueden hacer diversos cambios y modificaciones de una naturaleza evidente, sin apartarse del espíritu del invento, y que todos dichos cambios y modificaciones de una naturaleza evidente se pueden hacer sin apartarse del espíritu del invento, y que se

5 considera que la totalidad de tales cambios y modificaciones caen dentro del alcance del invento, como es definido por las reivindicaciones que se definen seguidamente. Aunque la composición del presente invento ha sido expuesta en las que se considera que son realizaciones preferidas, se reconoce que se pueden hacer desviaciones respecto de ellas dentro del espíritu y alcance de las siguientes reivindicaciones que,

10 por lo tanto, no deberán quedar limitadas excepto lo que queda dentro de la doctrina de los equivalentes.

1. Un método profiláctico para la prevención de la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores, cuyo método comprende administrar una cantidad eficaz de un suplemento dietético, que comprende un extracto acuoso de hojas de vid roja, a una persona que necesite de ella.
10
2. Un método profiláctico de acuerdo a la reivindicación 1, en el que el suplemento dietético está en una forma apropiada para su administración por vía oral.
15
3. Un método profiláctico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho extracto de hojas de vid roja contiene por lo menos 2 y hasta 20% de flavonoides.
20
4. Un método profiláctico de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho extracto de hojas de vid roja contiene por lo menos 2 y hasta 10% de flavonoides.
- 25 5. Un método profiláctico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los flavonoides están presentes dentro de la margen de 0,1% a 15% en relación con la masa total de la composición de suplemento dietético.
- 30 6. Un método profiláctico de acuerdo con la reivindicación 5, en el que los flavonoides están presentes dentro del margen de 1% a 10% en relación con la masa total de la composición de suplemento dietético.

- 5 7. Un método profiláctico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho extracto de hojas de vid roja está presente dentro del margen de 1 % a 90% en relación con la masa total de la composición de suplemento dietético.
- 10 8. Un método profiláctico de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho extracto de hojas de vid está presente dentro del margen de 1% a 70% en relación con la masa total de la composición de suplemento dietético.
9. Un método profiláctico de acuerdo con la reivindicación 8, en el que
15 dicho extracto de hojas de vid roja está presente dentro del margen de 1% a 50% en relación con la masa total de la composición de suplemento dietético.
10. Un método profiláctico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición de suplemento dietético
20 está en una forma apropiada de gránulos, tabletas, cápsulas, gotas o jarabes para su administración por vía oral.
11. Una composición mejorada de suplemento, que comprende un principio activo que es capaz de prevenir o tratar la incomodidad asociada con una
25 insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores, y un vehículo aceptable desde puntos de vista farmacéuticos, cosméticos o dietéticos, con la mejora de que dicho activo consiste esencialmente en un extracto acuoso de hojas de vid roja.
- 30 12. Una composición de suplemento dietético de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el extracto acuoso de hojas de vid roja es obtenible con un método que comprende las operaciones de:

- 5 a) recoger hojas de vid roja en un momento en el que el contenido de flavonoides ha alcanzado un valor óptimo;
- b) secar y triturar las hojas;
- c) cortar las hojas en trozos;
- d) extraer las hojas con agua a temperaturas elevadas durante 6 a 10
- 10 horas;
- e) opcionalmente concentrar el extracto obtenido.

13. Un suplemento dietético de acuerdo con la reivindicación 12, en el que las hojas, en la operación (d), son extraídas con agua a temperaturas de 60° a

15 80°C .

14. Un suplemento dietético de acuerdo con la reivindicación 11 que es adecuado para administración oral.

20 15. Un suplemento dietético de acuerdo a la reivindicación 11, en donde dicho extracto de hoja de vid roja contiene, al menos, 2 y hasta 20% de flavonoides .

16. Un suplemento dietético de acuerdo a la reivindicación 15, en donde

25 dicho extracto de vid roja contiene, al menos, 2 y hasta 10% de flavonoides.

17. Un suplemento dietético de acuerdo a la reivindicación 11, en donde los flavonoides están presentes en un rango de 0,1% a 15% relacionados con la masa total de la composición de suplemento dietético.

30

18. Un suplemento dietético de acuerdo con la reivindicación 17 en donde los flavonoides están presentes en el rango de 1% a 10% relacionado con la masa total de la composición de suplemento dietético.

- 5 19. Un suplemento dietético de acuerdo con la reivindicación 11, en donde
dicho extracto de hoja de vid roja está presente en el rango de 1 a 90%
relacionado con la masa total de la composición de complemento dietético.
20. Un suplemento dietético de acuerdo con la reivindicación 19, en donde
10 dicho extracto de hoja de vid roja está presente en el rango de 1 a 70%
relacionado con la masa total de la composición de complemento dietético.
21. Un suplemento dietético de acuerdo a la reivindicación 20, en donde
dicho extracto de hoja de vid roja está presente en el rango de 1 a 50%
15 relacionado con la masa total de la composición de complemento dietético.
22. Un suplemento dietético de acuerdo con la reivindicación 11, en donde
el suplemento dietético se encuentra en una forma adecuada de gránulos,
tabletas, cápsulas, gotas o jarabes para administración oral.

20

RCB/dcr

9255-148

RESUMEN

El invento se refiere a un suplemento dietético que consta de un extracto acuoso de hojas de vid roja y un vehículo aceptable, que previene y reduce la incomodidad relacionada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a
5 moderada, de las extremidades.

15
For patents, utility models, industrial designs,
trademarks, commercial names, trade emblems,
slogans.
Para patentes, modelos de utilidad, diseños
industriales, marcas de fábrica, nombres
comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY 9255
0569

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832;
GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa.
31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados
en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a
lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de
Comercio, el primero como principal y los demás como
suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en
todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para
recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al
principal en caso de ausencia o impedimento temporal o
definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el
segundo representante suplente haya de reemplazar al primero,
o el tercero al segundo. En tales casos, el representante
principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos,
declararán su intención de no ejercer la representación
mediante declaración autenticada por Notario Público en
Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul
de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento,
con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare
definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la
ausencia o impedimento del representante principal, o de su
primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la
representación, en su orden, uno u otros según el caso,
asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese
momento el ejercicio de la representación por el primero,
segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba
nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra)
propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo
efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me
(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas,
ejercen o no jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como
los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los
siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención,
modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de
marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas
comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades
vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso,
cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el
registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de
competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u
observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad,
medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
protección de secretos industriales, y en general los juicios
civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos
relacionados con estos derechos; acciones y procesos que
promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los
asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato,
transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir,
cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes
oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543
of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN
CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO
FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa.
23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the
first as principal and the others as alternates, in the order of
their appointment, as our representatives for all industrial
property matters with faculty to receive notifications and to
appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall
replace the principal in case of his absence or of temporal or
definitive impediment. The same rule will apply when the
second alternate representative is to replace the first one, or
when the third is to replace the first or second alternates in their
turn, or both of them, second. In such cases, the principal
representative, or the first or second alternates in their turn, or
both of them, shall state their intention not to act as
representatives through a declaration given before a Notary
Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official
or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the
appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees
were to be definitely absent, the following alternate shall take
his place. When the absence or impediment of the principal
representative, or of the first or second alternate in their turn
ceases, the representation can be taken again in their sequence,
by the principal, the first or second alternate depending on case,
and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the
representation by the first, second or third alternates in their
turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the
above-named attorneys-at-law so that they may obtain the
protection of my (our) industrial property and against the
unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said
attorneys to represent me (us) before any authorities or persons,
with or without jurisdiction, specially those administrative,
administrative contentious and judicial, as well as before
Arbitration Court, in all matters concerning the following: a)
Obtainment of patents, utility models and industrial designs;
the registration of trademarks, collective, defensive and service
marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal
varieties and denominations of origin; its renewal, assignment,
change of name or domicile, voluntary cancellation, and the
registration of licenses of use of such rights; b) Actions of
unfair competition, protection of the consumer, oppositions or
observations, administrative and judicial cancellation, nullity,
infringement, granting of licenses, the action for writ
mandamus, the protection of trade secrets, and in general the
civil, penal, and administrative suits relating to these rights;
actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And
that in all the above matters they substitute this Power of
Attorney, compromise, admit the facts of the case, desist,
cancel, receive, renunciate, ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
Ingelheim am Rhein, 12.12.1995
BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH
in/en
ppa. ppa.
Dr. Dieter Laudien Dr. Gerhard Huber
Signature Firma

Vorseltige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz.,
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

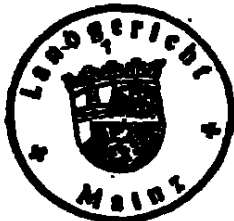
beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hön

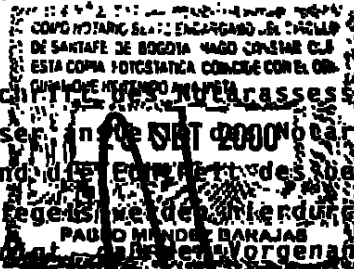


[Signature]
! Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim

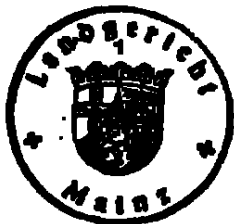


- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschriften der Herren Assessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser, anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des bedruckten Dienst - ~~schreibens~~ - ~~stempels~~ werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird beschleunigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.



Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 500.-)
JV Kost O. v. 28.7.1957
BGBl. I S. 681
DM 20.-
Mainz, den 13. DEZ. 1995
[Signature]
Amtsinspektor



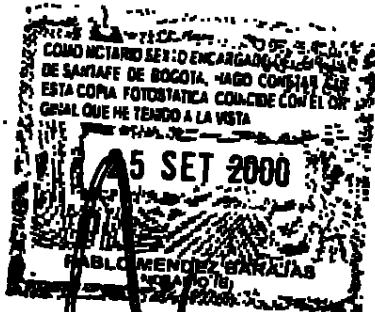
Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts
[Signature]
(Dr. Hanns Paul Tüllenberger)

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Harms Paul Tüttenberg ----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995

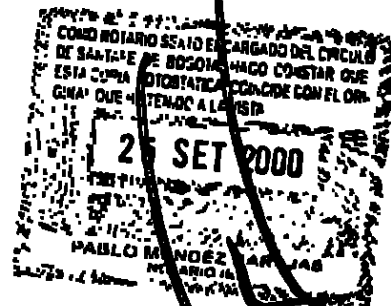

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación
Fondo Rotatorio
Tasa consular

US \$ 6.-
US \$ 100.-
US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Pérez

1990 ENE - 11 A 11: 44

Mas...
SEDE DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.

1007471-7
10075133-1007
BOGOTÁ 210 2-2 1007471-7

COMO NOTARIO SE AYO ENCARGADO DEL CENSO
DE SANTIAGO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE
ESTA COPIA FOTOSTATICA CONOCE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
SET 2000
PAULO FERNANDEZ

18.

112 MINIA 12 11 1954
INDUCTIA 11 11 1954

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/93 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55127 Mainz,
- a quienes conozco en persona.

COMO SE VE EN LA FOTOCOPIA, EL SEÑAL QUE MANTENGO A LA VISTA
25 SET 2000
PABLO BENITEZ A. R. A.

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

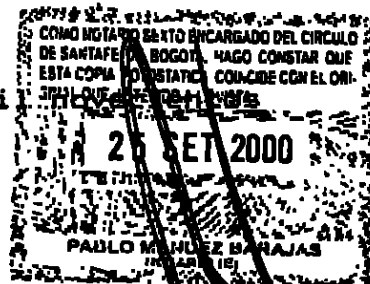
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil
noventa y cinco



3547802 30 004284705 07X02 DIRATOR 0812
12 1.01. 11 210 8472403 0812 100006 21
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización

(Valor:DM 5.000,-)

JVKostO del 26 de julio 1957

Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1995

Fdo.: firma ilegible

Inspector

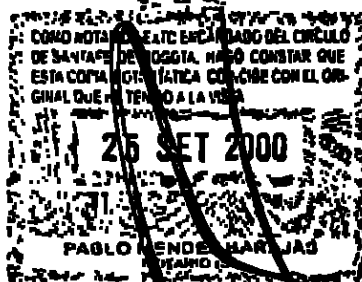
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas anteriormente por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 15 de 10 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARPIAGA DE HERBEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

10569 Minutaria



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Handwritten signature]

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



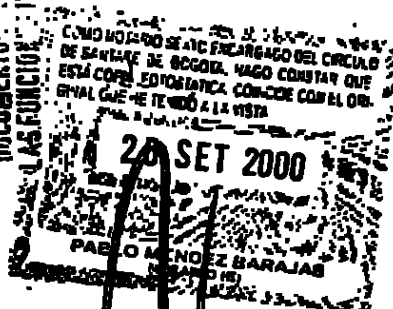
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE ASISTENCIAS
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA COINCIDE CON LA
DE LA FUNCIONARIA



24

1

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFAX (57) (1) 25-1830
TELEX: 43479 CAVE CO
1231740 7375 CAVE UC

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



...2e-780-2

③ Los folios 22 y 24 son extra y folios de 2020124.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante mí, PABLO XIENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparació(eron)

quien(es) exhibió(ron) la(s)

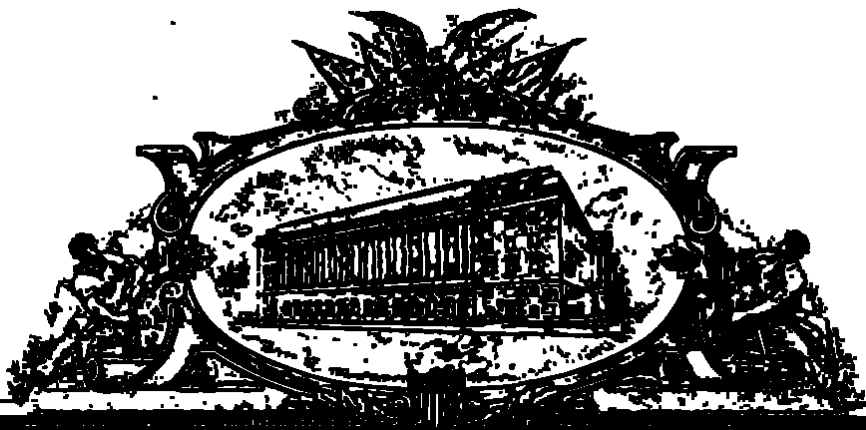
y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firmó esta Diligencia.

Don Carlos

Emilia Ferrer





THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

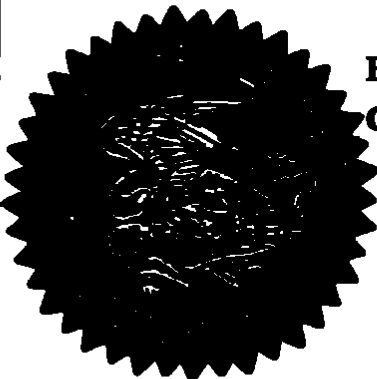
United States Patent and Trademark Office

September 22, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/160,518

FILING DATE: October 20, 1999



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. R. GRANT
Certifying Officer

60160518.1020 9

Approved for use through 01/31/2001. OMB 0551-0002
Patent and Trademark Office, U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
is required to respond to a collection of information unless it displays a

60/160818

INVENTOR(S)					
Given Name (first and middle if any)	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)			
HANS W.	FREY	OCKENHEIM GERMANY			
ANKE	ESPERESTER	MAINZ GERMANY			
JEAN-MICHEL	VDX	WIESBADEN GERMANY			
☐ Additional inventors are being named on the _____ separately numbered sheets attached hereto					
TITLE OF THE INVENTION (250 characters max) A dietary supplement consisting of an aqueous extract of red vine leaves for the relief and prevention of chronic venous insufficiency of the lower extremities					
Direct all correspondence to:		CORRESPONDENCE ADDRESS			
☐ Customer Number → Place Customer Number Bar Code Label here	☒ OR Type Customer Number here				
☒ First or Individual Name	Dr. Robert P. Raymond				
Address	Boehringer Ingelheim Corporation				
Address	900 Ridgebury Road, PO Box 388				
City	Ridgefield	State	CT	ZIP	08877
Country	US	Telephone	203-788-8888	Fax	
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)					
☒ Specification Number of Pages 7	☐ Small Entity Statement				
☐ Drawing(s) Number of Sheets	☐ Other (specify)				
METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)					
☐ A check or money order is enclosed to cover the filing fee					FILING FEE AMOUNT (\$)
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number: 02-2955					160.00
The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.					
☒ No.					
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____					

Date 10/20/99

REGISTRATION NO.

(# appropriate)

1/1109PV

This collection of information is required by 37 CFR 1.61. The information is used by the public to file (and by the PTO to process) a provisional application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 15 hours to complete, including gathering, preparing, and submitting the complete provisional application to the PTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, Washington, D.C. 20231. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Box Provisional Applications, Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

60160518-102099

A dietary supplement consisting of an aqueous extract of red vine leaves for the relief and prevention of chronic venous insufficiency of the lower extremities

28
25

Description

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. Field of the Invention

The present invention relates to a dietary supplement, and more particularly, to a dietary supplement for preventing or alleviating the discomfort associated with mild-to-moderate chronic venous insufficiency of the lower extremities.

2. Description of the Related Art

Presently, there are millions of people around the world who suffer from mild-to-moderate chronic venous insufficiency of the legs. This common condition is characterized by an inadequacy of the venous circulation to return blood from the legs to the heart. The lack of adequate venous return results in venous stasis and an increased pressure within the venous circulation, promoting the development of edema and tissue water retention.

Chronic venous insufficiency (CVI) is a functional disorder caused by persistent inadequacy of the venous return and is characterized clinically by edema, skin changes and subjective complaints such as tired, heavy legs, pain or tingling sensations, which are typically amplified by standing upright and by high ambient temperatures. This dysfunction may be a source of major distress with a significant negative impact on the patient's overall well-being and quality of life. Early stages (grade I) are characterized by coronal phlebectasis paraplantar, subfascial congestion and edema; grade II CVI is associated with low-grade skin changes, eczema and lipodermatosclerosis. If untreated, grades I and II often progress to an advanced stage characterized by recurrent venous leg ulcers (grade III). The distress caused by the symptoms, even when relatively mild initially, and the risk of later complications call for appropriate supportive and preventive measures to be initiated in the early stages of CVI. Although some patients, even at early stages, might require surgery (sclerotherapy and variceal surgery), the use of compression stockings with or without additional physiotherapy is the most common treatment approach. The effect of compression is merely mechanical, i.e. this approach does not affect or correct the related biological dysfunction (capillary fragility in particular). Furthermore, the treatment with compression stockings often lacks compliance because of cosmetic concerns and the overall inconvenience of the compressive stockings, in the summer in particular. Therefore there is interest in alternative approaches that are effective, well-tolerated and more convenient.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to a dietary supplement for preventing and alleviating the discomfort associated with mild-to-moderate chronic venous insufficiency of the lower extremities. Specifically, the dietary supplement composition of the present invention consists of herbal ingredients derived by an aqueous extraction from red vine leaves (*folia vitis viniferae*; *Extractum Vitis viniferae e folium spissum et siccum*). This extract contains flavon(ol)-glycosides, -glucuronides and flavonoids, with quercetin-3-O-β-D-glucuronid and isoquercitrin (quercetin-3-O-β-Glycoside) as its main active ingredients. The range of their pharmacological actions has not yet been fully elucidated, but in-vitro studies indicate that they have antioxidant and anti-inflammatory properties and that they inhibit platelet aggregation and hyaluronidase and reduce edema, possibly by reducing capillary permeability. Preclinical in-vivo experiments demonstrated anti-inflammatory and capillary wall thickening effects.

In a preferred embodiment, the dietary supplement is a solid dosage form, i.e. a capsule or tablet, that consists of 20 to 60% of aqueous red vine leaf extract with a high flavonoid content of 2-15%. Another preferred dosage form is that of drops containing 3 to 90% of extract. Further suitable administration forms may be coated tablets, syrups etc.

With the foregoing in mind, it is a primary object of the present invention to provide a dietary supplement for preventing and alleviating the discomfort associated with mild-to-moderate chronic venous insufficiency of the lower extremities.

It is a further object of the present invention to provide a dietary supplement for preventing and alleviating the discomfort associated with mild-to-moderate chronic venous insufficiency of the lower extremities comprising herbal ingredients, wherein the dietary supplement is manufactured pursuant to a controlled process that preserves the herbal curing qualities of the ingredients.

It is still a further object of the present invention to provide a dietary supplement which is effective in preventing and alleviating the discomfort associated with mild-to-moderate chronic venous insufficiency of the lower extremities.

It is still a further object of the present invention to provide a dietary supplement for preventing and alleviating the discomfort associated with mild-to-moderate chronic venous insufficiency of the lower extremities comprising herbal ingredients and having minimal or no side effects and thus being safe for internal consumption.

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENT

A fundamental part of the present invention is the preparation of a supplement for oral administration containing an aqueous extract prepared from dried red vine leaves. The latter is characterised by a high content of 2 to 20% of biologically active flavonoids.

The following example describes the preparation of the supplement:

The basis of the supplement is the aqueous extract of red vine leaves (*foliae vitis viniferae* L.). The starting material for the preparation of the extract are red vine leaves collected at a point of time where the content in flavonoids has reached an optimum. This is usually the case around the harvesting time of the grapes. The leaves are carefully dried and crushed. For extraction the leaves are cut to pieces of preferably 5 to 10 mm. To achieve a high content in flavonoids the extraction is done at elevated temperature, preferably at a temperature in the range of 60° to 80°C, over a time of at least 6 up to 10 hours. The preferred method is that of an exhaustive percolation.

The so-called fluid extract obtained in the course of the extraction may be directly used in the preparation of liquid dosage forms. In order to get a more concentrated extract preferably at least part of the solvent is removed by use of a suitable evaporator. The thick extract gained in this step may again be directly used in the manufacturing of liquid dosage forms.

For the preparation of solid dosage forms the thick extract is dried, for instance by use of a vacuum drying oven or a vacuum drying conveyor. Excipients may be added during drying to facilitate further processing of the extract. Such excipients may be silicon dioxide, maltodextrine, glucose syrup, cellulose and others.

The supplement for oral administration is manufactured using usual techniques applied in the food industry or in the pharmaceutical industry. Preferred

28
27

administration forms are tablets, including coated tablets or capsules. But also liquid preparations, preferably drops, may be chosen.

To prevent or alleviate the discomfort of mild-to-moderate chronic venous insufficiency of the lower extremities, the dietary supplement should be taken in dosages corresponding to 80 and 1000 mg of extract, preferably 350-700 mg daily. The total amount of extract may be divided up in 1 to 3 capsules or tablets a day (or an equivalent dose by means of a liquid form). The daily dose should be taken at once, preferably in the morning.

Impressive improvement of the symptoms can be expected within 6 weeks of continuous use. The optimum effect is maintained or amplified on longer use. In order to verify the effectiveness, safety and tolerability of the dietary supplement of the present invention, a randomized, placebo-controlled, double-blind parallel-group study was conducted in a large and representative sample of patients with evidence of mild-to-moderate chronic venous insufficiency of the lower extremities. This study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and the Principles of Good Clinical Practice. The results are set forth below:

Objective - To assess the efficacy and safety of once-daily doses of 360 and 720 mg red vine leaf extract (RVLE) compared to placebo in patients with grade I and incipient grade II chronic venous insufficiency (CVI).

Design - A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study.

Patients - Male and female outpatients between 25 and 75 years of age with grade I and grade II CVI (i.e. without extensive trophic changes), without further significant medical conditions and not treated with compression stockings, diuretics or other drugs affecting fluid balance.

Intervention - Patients were randomly assigned to a double-blind treatment with placebo, 360 mg RVLE or 720 mg RVLE once daily for 12 weeks, preceded and followed by a single-blind 2-week placebo treatment for baseline run-in and end-of-trial washout, respectively. Study criteria were evaluated at baseline, after 6 and 12 weeks of treatment and 2 weeks after discontinuation of treatment.

Outcome Measures - Primary outcome measure: Change in lower leg volume, as determined by water displacement plethysmography. Secondary outcome measures: Change in ankle and calf circumference; change in intensity of key symptoms ("tired, heavy legs", "feeling of tension", "tingling sensation", and "tenderness/pain") compared to baseline.

Results - Of the 260 patients enrolled and randomized, 219 completed the study in accordance with the protocol. In the intention-to-treat analysis (N = 257), the mean ($\pm$ SD) lower leg volume of the patients treated with placebo (N = 87) increased by 15.2 ± 90.1 g (displaced water mass) compared to baseline after 6 weeks of treatment and by 33.7 ± 96.1 g compared to baseline after 12 weeks of treatment. In patients treated with RVLE, however, lower leg volume decreased and, after 12 weeks of treatment, the difference in mean lower leg volume between the active treatment groups and the placebo group was -75.9 g (95% CI: -106.1 to -45.8 g) for the 360-mg RVLE group (N = 86) and -99.9 g (95% CI: -130.3 to -69.6 g) for the 720-mg RVLE group (N = 84). The changes in calf circumference showed a similar pattern; in patients treated with RVLE, both the higher dose (720 mg) and, to a lesser extent, the lower dose (360 mg) resulted in a clear reduction in circumference over time, whereas, in patients treated with the placebo, the circumferences remained largely unchanged (95% CI of the estimated treatment effects vs. placebo after 12 weeks: -1.40 to -0.56 cm for 360 mg RVLE and -1.73 to -0.88 cm for 720 mg RVLE). The reductions in ankle circumference were qualitatively similar but quantitatively less marked. Subjectively, there was an improvement in key CVI symptoms at 6 weeks with all treatments, but a further improvement at week 12 was seen only in the active treatment groups; at 12 weeks, the changes compared to baseline were significantly greater ($p < 0.001$) in both active treatment groups than in the placebo group. The treatments were well tolerated; Adverse events were rare and usually mild. Two ARs during treatment with the placebo

led to hospitalization. Three further patients were withdrawn because of AEs which occurred during treatment with the placebo.

Conclusion - Once-daily doses of 360 and 720 mg RVLB appeared safe and effective in the treatment of mild CVI, reducing lower leg edema and circumference whilst improving key CVI-related symptoms. The extent of edema reduction is at least equivalent to that reported for compression stockings and/or other edema-reducing agents. The higher dose was as well tolerated as the lower dose but resulted in a slightly greater and more sustained improvement.

It will be readily apparent to those skilled in the art that various changes and modifications of an obvious nature may be made without departing from the spirit of the invention, and all such changes and modifications of an obvious nature may be made without departing from the spirit of the invention, and all such changes and modifications are considered to fall within the scope of the invention, as defined by the claims as defined. While the composition of the present invention has been set forth in what is believed to be preferred embodiments, it is recognized that departures may be made within the spirit and scope of the following claims which, therefore, should not be limited except within the doctrine of equivalents. Now that the invention has been described,

501 0518-10209

Claims:

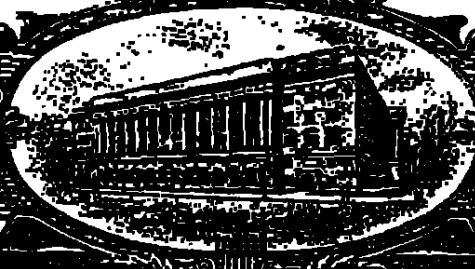
1. The use of an aqueous extract of red vine leaves in preparing a dietary supplement for the prevention and treatment of the discomfort associated with mild-to-moderate chronic venous insufficiency of the lower extremities.
2. A method of producing the dietary supplement of claim 1 in a form suitable for oral administration
3. A method of producing the dietary supplement of claim 1 wherein said red vine leaf extract contains at least 2 and up to 20% flavonoids
4. A method of producing the dietary supplement of claim 1 wherein said red vine leaf extract contains at least 2 and up to 10% flavonoids
5. A method of producing the dietary supplement of claim 1 or claim 2 wherein flavonoids are present within the range of 0.1% to 15% related to the total mass of the preparation
6. A method of producing the dietary supplement of claim 1 or claim 2 wherein flavonoids are present within the range of 1% to 10% related to the total mass of the preparation
7. A method of producing the dietary supplement of claim 1 or claim 2 wherein said red vine leaf extract is present within the range of 3 to 90% related to the total mass of the preparation
8. A method of producing the dietary supplement of claim 1 or claim 2 wherein said red vine leaf extract is present within the range of 1 to 70% related to the total mass of the preparation.
9. A method of producing the dietary supplement of claim 1 or claim 2 wherein said red vine leaf extract is present within the range of 1 to 50% related to the total mass of the preparation.
10. The preparation of a dietary supplement of claims 1 to 9 in a form suitable for oral administration, such as granules, tablets, capsules, drops, syrups or others.

0160518-10209

Abstract:

A novel dietary supplement consisting of an aqueous extract of red vine leaves to prevent and reduce the discomfort relating to mild-to-moderate chronic venous insufficiency of the legs.

60160518-10209



LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

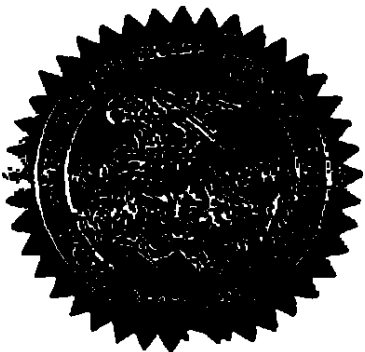
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

22 de Septiembre 2000

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTA A LA MISMA HAY UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA EN LO QUE SIGUE, QUE CUMPLEN LOS REQUISITOS PARA OTORGARLE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NÚMERO DE SOLICITUD: 60/160.518

FECHA DE PRESENTACIÓN: 20 de Octubre de 1999



**Por la Autoridad del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS**

P.R. GRANT

Oficial certificador

Por favor, escribir a máquina un signo (+) dentro de esta casilla → +

PTO/22/16 (12-87) Aprobado para uso a través 1/31/98. OMB 0891-0037

Oficina de Patentes y Marcas; DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS EE.UU. Según la Ley de Reducción de Papeles de 1893, no se requiere a las personas a responder a la recogida de información a menos que exista un número de control OMB válido

HOJA PORTADA DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE

Esta es una petición para presentar una SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE bajo 37 CFR 1.53 (c).

INVENTOR(ES)					
Nombre bautismal (primero y central (si lo hay))		Apellido o sobrenombre		Residencia (Ciudad y estado o país extranjero)	
HANS W. ANKE JEAN-MICHEL		FREY ESPERESTER VIX		OCKENHEIM, ALEMANIA MAINZ, ALEMANIA WIESBADEN, ALEMANIA	
☐ Los inventores adicionales son nombrados en ___ hojas numeradas por separado anejas al presente					
TÍTULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)					
MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIAS VENOSAS CRÓNICAS UTILIZANDO UN EXTRACTO DE HOJAS DE VID ROJA					
DIRECCIÓN DE CORRESPONDENCIA					
Dirijan toda la correspondencia a:					
☐ Número de cliente				Pongan aquí la etiqueta del código de barras del número de cliente	
0		Mecanografía aquí el número de cliente			
☒ Empresa o Nombre particular		Dr. Robert P. Raymond			
Dirección		Boehringer Ingelheim Corporation			
Dirección		900 Ridgebury Road, PO Box 368			
Ciudad		Ridgefield		Estado	CT
País		EE.UU.		Código Postal	06877
		Teléfono		203-798-9988	Fax
PARTES DE LA SOLICITUD ANEJAS (márquese todo lo que sea pertinente)					
☒ Memoria descriptiva		Número de páginas		10	☐ Declaración de pequeña entidad
☐ Dibujo(s)		Número de hojas			☐ Otros (especificar)
MÉTODO DE PAGO DE TASAS DE PRESENTACIÓN PARA ESTA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE					
☐ Se adjunta un cheque o transferencia para cubrir las tasas de presentación				CANTIDAD DE LA TASA DE PRESENTACIÓN (\$)	
☒ El Comisionado está autorizado con la presente para cargar las tasas de presentación o abonar cualquier pago al Número de Cuenta de Depósito:				02-2955	150.00
La invención se efectuó mediante una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un contrato con una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos.					
☒ No.					
☐ Si, el nombre de la Agencia del Gobierno de EE.UU. y el número de contrato con el Gobierno son _____					

Respetuosamente sometido.

FIRMA _____ firma ilegible

Fecha 10/20/99

NOMBRE ESCRITO A
MÁQUINA O IMPRESO Susan K. Pocchiarl

Nº DE REGISTRO P45.016
(si procede)

TELÉFONO 203/798-4868

Número de expediente: 1/1109PV

PRESENTACIÓN DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE ÚNICAMENTE

Este compendio de información es requerido por 37 CFR 1.51. La información es utilizada por el público para presentar (y por la PTO para procesar) una solicitud provisional. La confidencialidad está gobernada por 35 U.S.C. y 37 CFR 1.14. Se estima que este compendio tarda 8 horas en completarse, incluyendo recopilación, preparación y remisión de la solicitud provisional completa a la PTO. El tiempo variará en función de las necesidades del caso particular. Cualquier comentario sobre la cantidad de tiempo que requiera Vd. para completar este formulario y/o sugerencias para reducir esta carga, deberá enviarse a la Oficina de Información y Gestión, Oficina de Patentes y Marcas, Washington, DC 20231. NO ENVIAR TASAS NI FORMULARIOS COMPLETADOS A ESTA DIRECCIÓN. ENVIAR A: Departamento de Solicitudes Provisionales, Comisionado de Patentes, Washington, DC 20231.

Expediente No. 1/1109PV

Un suplemento dietético que consiste en un extracto acuoso de hojas de vid roja para el alivio y prevención de insuficiencia venosa crónica de las extremidades inferiores

Descripción**ANTECEDENTES DEL INVENTO****1. Campo del invento**

El presente invento se refiere a un suplemento dietético, y más particularmente, a un suplemento dietético destinado a prevenir o aliviar la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores.

2. Descripción de la técnica relacionada

Actualmente, hay por todo el mundo millones de personas que padecen de una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las piernas. Este estado común está caracterizado por una inadecuación de la circulación venosa para devolver la sangre desde las piernas al corazón. La falta de un retorno venoso adecuado da como resultado una estasis venosa y una presión incrementada dentro de la circulación venosa, favoreciendo el desarrollo de edemas y la retención tisular de agua.

La insuficiencia venosa crónica (CVI, de *Chronic Venous Insufficiency*) es un trastorno funcional causado por una inadecuación persistente del retorno venoso y se caracteriza clínicamente por edemas, cambios de piel y quejas subjetivas tales como por piernas cargadas y cansadas, dolor o sensaciones de hormigueo, que se amplifican típicamente al permanecer de pie y por altas temperaturas del medio ambiente. Esta disfunción puede ser una fuente de angustia principal con un impacto negativo importante sobre el bienestar global y la calidad de vida de los pacientes. Las etapas tempranas (de grado I) se caracterizan por flebectasia paraplantar coronal, congestión subfascial y edema; una CVI de grado II se asocia con cambios de piel de baja magnitud, eczema y lipodermatoesclerosis. Si permanecen sin tratar, los grados I y II progresan con frecuencia hasta una etapa avanzada caracterizada por úlceras venosas recurrentes de las piernas (grado III). La angustia causada por los síntomas, incluso aunque inicialmente sea relativamente suave, y el riesgo de complicaciones posteriores, exigen que se inicien apropiadas medidas de apoyo y prevención en las etapas tempranas de una CVI.

Aunque algunos pacientes, incluso en etapas tempranas, pueden requerir un tratamiento quirúrgico (escleroterapia y cirugía de varices), el uso de medias de

compresión con o sin fisioterapia adicional constituye el enfoque de tratamiento más corriente. El efecto de compresión es meramente mecánico, es decir que este enfoque no afecta ni corrige la disfunción biológica relacionada (una fragilidad capilar en particular). Además, el tratamiento con medias de compresión carece con frecuencia de anuencia por causa de preocupaciones cosméticas y de la inconveniencia global de las medias de compresión, en particular durante el verano. Por lo tanto, hay un interés por enfoques alternativos, que sean eficaces, bien tolerados y más convenientes.

SUMARIO DEL INVENTO

El presente invento está dirigido a un suplemento dietético para prevenir y aliviar la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores. Específicamente, la composición de suplemento dietético del presente invento consiste en ingredientes herbarios derivados de una extracción acuosa a partir de hojas de vid roja (*folia vitis viniferae*; Extractum Vitis viniferae e folium spissum et siccum). Este extracto contiene glicósidos, glucorónidos de flavonas (flavonoles) y flavonoides, teniendo al quercetin-3-O- β -D-glucorónido y a la isoquercitrina (quercetin-3-O- β -glucósido) como sus ingredientes activos principales. La extensión de sus acciones fisiológicas no ha sido todavía explicada plenamente, pero los estudios *in vitro* indican que éstos tienen propiedades antioxidantes y anti-inflamatorias y que inhiben la agregación de plaquetas y a la hialuronidasa y reducen los edemas, posiblemente por reducción de la permeabilidad capilar. Los experimentos *in vivo* preclínicos han demostrado efectos anti-inflamatorios y engruesadores de las paredes capilares.

En una realización preferida, el suplemento dietético está en una forma de dosificación sólida, es decir la de una cápsula o tableta, que consta de 20 a 60 % de un extracto acuoso de hojas de vid roja con un alto contenido de flavonoides, de 2-15 %. Otra forma preferida de dosificación es la de gotas, que contienen de 3 a 90 % del extracto. Otras apropiadas formas de administración pueden consistir en tabletas revestidas, jarabes, etc.

Teniendo en cuenta lo que antecede, un objeto principal del presente invento es proporcionar un suplemento dietético para prevenir y aliviar la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores.

Un objeto adicional del presente invento es proporcionar un suplemento dietético para prevenir y/o aliviar la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores, que comprende ingredientes herbarios, en que el suplemento dietético se produce como consecuencia de un proceso controlado que conserva las cualidades curativas herbarias de los ingredientes.

Todavía un objeto adicional del presente invento es proporcionar un suplemento dietético que sea eficaz para prevenir y aliviar la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores.

Todavía un objeto adicional del presente invento es proporcionar un suplemento dietético para prevenir y aliviar la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores, que comprenda ingredientes herbarios y tenga efectos colaterales mínimos o ningún efecto colateral y por lo tanto sea seguro para consumo interno.

DESCRIPCIÓN DE LA REALIZACIÓN PREFERIDA

Una parte fundamental del presente invento la constituye la preparación de un suplemento para su administración por vía oral que contiene un extracto acuoso preparado a partir de hojas secas de vid roja. Este último está caracterizado por un alto contenido de 2 a 20 %, preferiblemente de 2 a 10 % de flavonoides biológicamente activos.

El siguiente ejemplo describe la preparación del suplemento:

La base del suplemento es el extracto acuoso de hojas de vid roja (*foliae vitis viniferae* L.). El material de partida para la preparación del extracto son las hojas de vid roja recogidas en un momento en el que el contenido de flavonoides ha alcanzado un valor óptimo. Esto sucede usualmente en torno a la época de cosecha de las uvas. Las hojas son cuidadosamente secadas y trituradas. Para la extracción, las hojas son cortadas en trozos, preferiblemente de 5 a 10 mm. Para conseguir un alto contenido de flavonoides, la extracción se realiza a una temperatura elevada, preferiblemente a una temperatura en el margen de 60° a 80°C, durante un período de tiempo de al menos 6 hasta 10 horas. El método preferido es el de una percolación exhaustiva.

El denominado extracto fluido, obtenido en el curso de la extracción, se

40
37

puede usar directamente en la preparación de formas de dosificación líquidas. Con el fin de obtener un extracto más concentrado, preferiblemente se elimina al menos una parte del disolvente por uso de un evaporador apropiado. El extracto espeso obtenido en esta operación se puede usar de nuevo directamente en la preparación de formas de dosificación líquidas.

Para la preparación de formas de dosificación sólidas, el extracto espeso es secado, por ejemplo mediante uso de un horno de desecación en vacío o de un transportador de desecación en vacío. Se pueden añadir excipientes durante la desecación, para facilitar el tratamiento ulterior del extracto. Dichos excipientes pueden ser dióxido de silicio, maltodextrina, jarabe de glucosa, celulosa y otros.

El suplemento para administración por vía oral se prepara usando técnicas usuales aplicadas en la industria alimentaria o en la industria farmacéutica. Las formas preferidas de administración son tabletas, inclusive tabletas revestidas o cápsulas. Sin embargo, se pueden escoger también preparaciones líquidas, preferiblemente gotas.

Con el fin de prevenir o aliviar la incomodidad de una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores, el suplemento dietético se deberá tomar en dosificaciones correspondientes a 80 hasta 1.000 mg de extracto, preferiblemente 350-750 mg por día. La cantidad total de extracto se puede dividir en hasta 1 a 3 cápsulas o tabletas por día (o una dosis equivalente por medio de una forma líquida). La dosis diaria deberá tomarse de una sola vez, preferiblemente por la mañana.

Se puede esperar una mejora impresionante de los síntomas en el transcurso de 6 semanas de uso continuo. El efecto óptimo se mantiene o amplifica por un uso más prolongado.

Con el fin de comprobar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del suplemento dietético del presente invento, se realizó un estudio de grupos paralelos, doble ciego, controlado por un placebo y distribuido aleatoriamente en una muestra amplia y representativa de pacientes con evidencia de insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores. Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y con los Principios de la Buena Práctica Clínica. Los resultados se exponen a continuación:

Objetivo - Averiguar la eficacia y la seguridad de dosis administradas una

vez por día de 360 y 720 mg de un extracto de hojas de vid roja (RVLE, de *Red Vine Leaf Extract*) comparado con un placebo en pacientes con insuficiencia venosa crónica (CVI) de grado I y de grado II incipiente.

Diseño - Un estudio de centros múltiples, de grupos paralelos, controlado por un placebo, doble ciego y distribuido aleatoriamente durante 12 semanas.

Pacientes - Pacientes externos masculinos y femeninos con una edad entre 25 y 75 años con CVI de grado I y grado II (es decir sin cambios tróficos extensos), sin condiciones médicas significativas adicionales y que no son tratados con medias de compresión, ni con diuréticos u otros fármacos que afecten al balance de fluidos.

Intervención - Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento doble ciego con un placebo o con 360 mg del RVLE o 720 mg del RVLE una vez por día durante 12 semanas, precedido y seguido por un tratamiento simple ciego con un placebo durante 2 semanas para eliminación por lavado durante el experimento y al final del ensayo en la línea de referencia, respectivamente. Los criterios de estudio fueron evaluados en la línea de referencia, después de 6 y 12 semanas de tratamiento y 2 semanas después de haber cesado el tratamiento.

Medidas de los fenómenos resultantes - Medida del fenómeno principal: Cambio en el volumen de la parte inferior de la pierna, como se determina mediante plethysmografía por desplazamiento de agua. Medidas de los fenómenos secundarios: Cambio en la circunferencia de los tobillos y de las pantorrillas; cambio en la intensidad de síntomas claves ("piernas cargadas y cansadas", "sensación de tirantez", "sensación de hormigueo" y "sensibilidad/dolor") comparada con la línea de referencia.

Resultados - De los 260 pacientes inscritos y agrupados aleatoriamente, 219 completaron el estudio de acuerdo con el protocolo. En el análisis de la intención para tratamiento (N = 257), el volumen medio ($\pm$ SD =

desviación típica) de las partes inferiores de las piernas de los pacientes tratados con un placebo (N = 87) aumentó en $15,2 \pm 90,1$ g (masa de agua desplazada) en comparación con la línea de referencia después de un tratamiento durante 6 semanas y en $33,7 \pm 96,1$ g en comparación con la línea de referencia después de un tratamiento durante 12 semanas. En pacientes tratados con el RVLE, por el contrario, disminuyó el volumen de las partes inferiores de las piernas y, después de un tratamiento durante 12 semanas, la diferencia en el volumen medio de las partes inferiores de las piernas entre los grupos con tratamiento activo y el grupo con placebo fue de -75,9 g (CI (concentración inhibitoria) del 95 %: de -106,1 a 45,8 g) para el grupo con 360 mg del RVLE (N = 86) y de -99,9 g (CI del 95 %: de -130,3 a -69,6 g) para el grupo con 720 mg del RVLE (N = 84). Los cambios en la circunferencia de las pantorrillas mostraron un cuadro similar; en pacientes tratados con el RVLE, tanto la dosis más alta (720 mg) como, en una magnitud menor, la dosis más baja (360 mg) dieron como resultado una evidente reducción en la circunferencia en el transcurso del tiempo, mientras que, en pacientes tratados con el placebo, las circunferencias permanecieron ampliamente inalteradas (CI del 95 % de los efectos estimados de tratamientos frente al placebo después de 12 semanas: de -1,40 a -0,56 cm para 360 mg del RVLE y de -1,73 a -0,88 cm para 720 mg del RVLE). Las reducciones en la circunferencia de los tobillos fueron cualitativamente similares pero cuantitativamente menos señaladas. Subjetivamente, hubo una clara mejoría en los síntomas claves de CVI a las 6 semanas con todos los tratamientos, pero se observó una mejoría adicional en la semana 12ª solamente en los grupos con tratamiento activo; a las 12 semanas, los cambios comparados con la línea de referencia fueron significativamente mayores ($p < 0,001$) en ambos grupos con tratamiento activo que en el grupo placebo. Los tratamientos fueron bien tolerados. Los sucesos desfavorables (AE de *Adverse Events*) fueron raros y usualmente débiles. Dos AE durante el tratamiento con el placebo condujeron a una hospitalización. Tres pacientes adicionales fueron retirados a causa de los AE que se produjeron durante el tratamiento con el placebo.

Conclusión - Dosis a razón de una vez por día de 360 y 720 mg del RVLE

aparecieron como seguras y eficaces en el tratamiento de una CVI suave, reduciendo el edema y la circunferencia de las partes inferiores de las piernas, mientras que mejoraban los síntomas claves relacionados con la CVI. La magnitud de la reducción del edema es al menos equivalente a la que se informa para las medias de compresión y/u otros agentes reductores de los edemas. La dosis más alta fue tolerada igual de bien que la dosis más baja, pero dio como resultado una mejoría ligeramente mayor y más prolongada.

Resultará fácilmente evidente para los expertos en la técnica que se pueden hacer diversos cambios y modificaciones de una naturaleza evidente, sin apartarse del espíritu del invento, y que todos dichos cambios y modificaciones de una naturaleza evidente se pueden hacer sin apartarse del espíritu del invento, y que se considera que la totalidad de tales cambios y modificaciones caen dentro del alcance del invento, como es definido por las reivindicaciones que se definen seguidamente. Aunque la composición del presente invento ha sido expuesta en las que se considera que son realizaciones preferidas, se reconoce que se pueden hacer desviaciones respecto de ellas dentro del espíritu y alcance de las siguientes reivindicaciones que, por lo tanto, no deberán quedar limitadas excepto lo que queda dentro de la doctrina de los equivalentes.

REIVINDICACIONES:

- 1.- El uso de un extracto acuoso de hojas de vid roja para la preparación de un suplemento dietético destinado a la prevención y al tratamiento de la incomodidad asociada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades inferiores.
- 2.- Un método para producir el suplemento dietético de la reivindicación 1, en una forma adecuada para la administración por vía oral.
- 3.- Un método para producir el suplemento dietético de la reivindicación 1, en el que dicho extracto de hojas de vid roja contiene por lo menos 2 y hasta 20 % de flavonoides.
- 4.- Un método para producir el suplemento dietético de la reivindicación 1, en el que dicho extracto de hojas de vid roja contiene por lo menos 2 y hasta 10 % de flavonoides.
- 5.- Un método para producir el suplemento dietético de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que los flavonoides están presentes dentro del margen de 0,1 % a 15 % en relación con la masa total de la preparación.
- 6.- Un método para producir el suplemento dietético de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que los flavonoides están presentes dentro del margen de 1 % a 10 % en relación con la masa total de la preparación.
- 7.- Un método para producir el suplemento dietético de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que dicho extracto de hojas de vid roja está presente dentro del margen de 3 a 90 % en relación con la masa total de la preparación.
- 8.- Un método para producir el suplemento dietético de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que dicho extracto de hojas de vid roja está presente dentro del margen de 1 a 70 % en relación con la masa total de la preparación.
- 9.- Un método para producir el suplemento dietético de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que dicho extracto de hojas de vid roja está presente dentro del margen de 1 a 50 % en relación con la masa total de la preparación.
- 10.- La preparación de un suplemento dietético de las reivindicaciones 1 a 9, en una forma apropiada para la administración por vía oral tal como gránulos,

~~45~~
42

- 9 -

· tabletas, cápsulas, gotas, jarabes u otros.

RESUMEN:

Un nuevo suplemento dietético que consta de un extracto acuoso de hojas de vid roja para prevenir y reducir la incomodidad relacionada con una insuficiencia venosa crónica, desde suave a moderada, de las extremidades.



47 44

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 9001761

Radicacion : 00079759 00000000

Folios: 47

Fecha (MM): 2000-10-19 17:15:04

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 59.741

FECHA : SEPTIEMBRE 18 DE 2000

***** CONSERVACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	SUCURRAL	CUENTA	No. PASO	Gr. PASO
PAULIER ARDANOS	CONSERVACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	950 00000-2	2727482	20,710,000.00

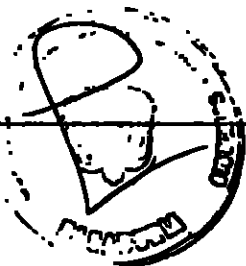
***** C O N S E R V A C I O N *****

CANT. PATENTES	COMENTO	TOTAL MONEDAS
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	338,000.00
	TOTAL :	338,000.00

GR.: CECIENTOS ECHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPERIENTE NO.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: Info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

45

PC

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

REQUISITOS MINIMOS PARA ADA

Radicacion : 00079799 00000000 Folios: 47
Fecha (AMD): 2000-10-19 17:15:04
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
MODELO DE UTILIDAD []

PATENTE DE INVENCION []

- Nombre e identificación del Solicitante 1 []
- Nombre e identificación del inventor 1 []
- Título o nombre de la Invención 1 []
- Descripción 3 []
- Reivindicaciones 10 []
- Resumen 14 []
- Comprobante de Pago 47 []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

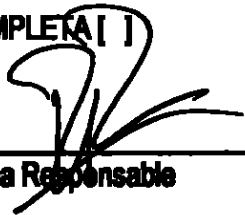
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

49
46**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

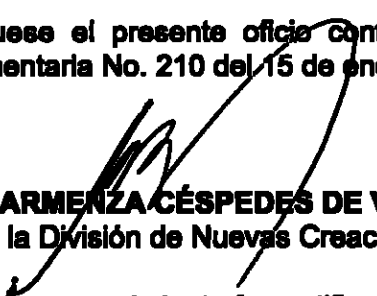
REFERENCIA:	Radicación No.	00-79759
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0477
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 FEB. 2001.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia