

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-137403-00000-0000

Fecha: 2013-06-06 15:17:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 27

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **13-137403**

54. TITULO: GEL MULTIUSOS PARA SEQUEDAD VAGINAL
CON EFECTO DIRECTO Y RETARDADO.

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 35/20

71. SOLICITANTE: ZAMBON S.P.A.

DOMICILIO: Bresso, Italia.

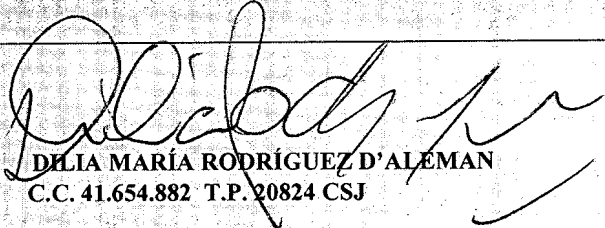
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-137403- -00000-0000 Fecha: 2013-06-06 15:17:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 27
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/071612	Fecha 02 de Diciembre de 2011
Publicación Internacional No.		WO 2012/076409 A1	Fecha 14 de Junio de 2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
GEL MULTIUSOS PARA SEQUEDAD VAGINAL CON EFECTO DIRECTO Y RETARDADO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 35/20		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
ZAMBON S.P.A.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: Via Lillo del Duca, 10 ,		No. TELÉFONO:	
CIUDAD: I-20091 Bresso,		CORREO ELECTRONICO:	
PAÍS DE RESIDENCIA: Italia		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Italia	
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. BARTORELLI,		Alberto	Italiano
2.GOBBI,		María Rosa	Italiano
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES) VER ANEXO HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA PCT		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1. Chalet Cristina - Bois Doré Chemin des Biolirs CH-3963 Crans sur,		Sierre ,	Suiza
2. Compensorio del Golf Club Monticello Via Volta, 4 I-22073		Fino Mornasco,	Italia
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO 6181088	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO clarkemodet@clarkemodet.com.co	
PAÍS Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Italia		IT	MI2010A002260
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2010/12/09

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-054056	Fecha 05/06/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DELIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el	
		Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

**GEL MULTIUSOS PARA SEQUEDAD VAGINAL CON EFECTO DIRECTO Y
RETARDADO**

La presente invención se refiere a composiciones tópicas
5 vaginales en forma de gel que contienen mediadores inmunológicos, factores
de crecimiento, factores quimiotácticos y factores antibacterianos/antivirales
extraídos de calostro bovino y opcionalmente otros ingredientes con actividad
complementaria.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Bajo condiciones fisiológicas, el ecosistema vaginal es un
equilibrio dinámico de flora microbiana modulada por el equilibrio hormonal, el
pH y la respuesta inmunológica, los cuales son factores cercanamente
15 interdependientes. Las células de la pared vaginal desempeñan un papel
importante en el mantenimiento de dicho equilibrio, especialmente la
superficie y las capas intermedias del epitelio cuya proliferación y madurez
están relacionadas con las hormonas.

La mucosa vaginal normalmente se humedece mediante el fluido,
20 que es visible mediante la revisión como una secreción transparente que
consiste en transudado de plasma, moco cervical y secreciones de la glándula
vestibular. Dicho fluido también contiene sustancias antimicrobianas que le
dan la función de una interfaz protectora. 5% de la secreción vaginal consiste
en transudado vaginal y 95% de moco cervical y las secreciones que fluyen en
25 él. El moco evita la colonización microbiana por medio de una acción
mecánica, a través de sus propiedades de viscosidad y elución y debido a que
contiene anticuerpos (IgG y IgA), citocinas y factores antibacterianos.

La "sequedad vaginal" es una afección frecuente en la edad

000002

menopáusica; es menos común, pero de igualmente poco agradable cuando afecta a pacientes en edad de fértil.

Mientras el hipoestrogenismo menopáusico y los antecedentes urinarios son los factores prevalentes en las adultas mayores, en mujeres en
5 edad fértil las causas también pueden estar representadas por el uso de anticonceptivos combinados de baja dosis de estrógeno y progesterona, tampones, estrés, etc.

Los síntomas consisten en dolor, lancinante y pruriginoso, particularmente durante el coito, y tiende a persistir. Las glándulas de Bartolini
10 y de Skene deben producir moco, lo cual es esencial como un "fluido lubricante", el cual es útil para el desempeño normal del coito. No obstante, cuando el trastorno está presente, esta producción no sucede y de este modo causa incomodidad para la paciente. La mala lubricación vaginal y vulvar generalmente ocasiona una serie de trastornos en las mujeres, tal como
15 escozor, prurito y dispareunia. También hay mayor sensibilidad incluso a estímulos poco irritantes y episodios frecuentes de vaginosis y vaginitis. El trastorno está muy frecuentemente asociado con los trastornos de micción, en la forma de escozor urinario. Un hallazgo frecuente por medio de la colposcopía es la captación de yodo irregular en la prueba Schiller.

20 Se han propuesto varios medicamentos de hormonas para el tratamiento de estos trastornos. Desafortunadamente, hay la sospecha de incidencia aumentada de tumores mamarios, especialmente comedocarcinoma, por todos estos productos. Se han propuesto muchos productos basados en fitoestrógenos, pero también existe evidencia científica
25 de riesgo de cáncer de mama en estos casos: las isoflavonas de soya inducen 97% de la proliferación de la línea tumoral MCF-7 de murina comparada con los controles.

En consecuencia, existe la necesidad por un producto basado en

000003

sustancias naturales que:

- no altere el ecosistema vaginal, pero que ayude a restablecer y mantener el equilibrio y active sus defensas;

- se presente en una formulación de gel similar a la secreción vaginal fisiológica y dé alivio inmediato, al mismo tiempo promueva la reconstrucción y el mantenimiento de la integridad de la mucosa;

- libere parte de los ingredientes activos de manera rápida y parte en una base de liberación lenta para producir un efecto terapéutico duradero que abarca el periodo entre las administraciones sucesivas.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Ahora se ha descubierto que estos objetivos se logran mediante una formulación que contiene, como ingrediente activo, una fracción de calostro enriquecido con inmunoglobulinas, factores de crecimiento, factores quimiotácticos y factores antibacterianos/antivirales, parcialmente en forma libre y de rápida liberación y parcialmente en forma de liberación controlada, preferiblemente encapsulados en microesferas mucoadhesivas.

Las microesferas mucoadhesivas están disponibles comercialmente bajo el nombre SPHERULITE® o pueden prepararse de acuerdo con WO 2010060886.

Las composiciones de acuerdo con la invención preferiblemente contienen otros ingredientes, especialmente pantenol, betaína, sericina, vitamina E, extracto de *Lepidium mehenii* (Maca) y *Aloe vera*.

Las composiciones de acuerdo con la invención se utilizan ventajosamente para tratar a mujeres premenopáusicas, menopáusicas y sometidas a histerectomía, mujeres adolescentes, mujeres en el puerperio o amamantando, mujeres que padecen sequedad relacionada con el estrés y

000004

mujeres que hicieron uso excesivo de tratamientos locales no equilibrados.

La fracción de calostro que se puede utilizar en el gel de acuerdo con la invención se puede obtener del calostro bovino, en particular de vacas Holstein (frisona) y Guernsey. Se ha demostrado que estas vacas producen el calostro con la más alta concentración de factores de crecimiento, moduladores inmunológicos, factores quimiotácticos y factores antibacterianos/antivirales. Las vacas preferiblemente están pariendo por segunda o tercera vez. El calostro preferiblemente se recolecta entre la quinta y sexta hora después de parir (calostro 5H), ya que la concentración más alta de sustancias activas se encuentra durante ese periodo. El calostro recolectado en la primera hora contiene una concentración más baja de sustancias activas, mientras que de la sexta hora en adelante, los factores activos disminuyen rápidamente (únicamente 15% está presente 24 horas después de parir).

El calostro 5H recolectado se analiza para tuberculosis, citotoxicidad en cultivos celulares, micoplasma, priones y virus humanos y bovinos.

El calostro en la cisterna de la ubre prácticamente es estéril, pero una vez ordeñada, a pesar de todas las precauciones, debido a la alta concentración de factores de crecimiento, su conteo de bacterias se eleva rápidamente durante la congelación y descongelación, los cuales son procedimientos relativamente lentos en vista de la alta densidad del calostro en las primeras horas (figura 1).

La concentración de los conservadores permitidos para el uso dietético y los permitidos para el uso parenteral e/o intravenoso no es suficiente para detener el conteo de bacterias. El uso de rayos gamma sólo produce calostro estéril si se usa la radiación que excede los 10 Kgy, pero esto destruye una gran parte de los factores activos, y en cualquier caso, este

000005

método no evita la formación de pirógenos, cuyo uso intravenoso y/o tópico se prohíbe en áreas en contacto con la sangre y los ganglios linfáticos. Por lo tanto, se ha ideado un sistema de recolección innovador para obtener un compuesto estéril, sin alérgenos, sin conservadores o pirógenos.

5 Los agentes antisépticos en cantidades suficientes para garantizar la esterilidad y ausencia de pirógenos se agregan al calostro recolectado en tanques estériles (los cuales se esterilizan vacíos a 25 Kgy) (Figura 2). El sorbato de potasio y benzoato de sodio se utilizan preferiblemente, cada uno en una concentración de 12.5% (una concentración
10 mucho más alta a la normalmente utilizada, concretamente 0.2%) o alternativamente, fenoxietanol en la concentración de 2.5% de urea diazolidinilo en la concentración de 1% (Figura 3).

De este modo, el calostro tratado no necesita almacenarse congelado antes de los procedimientos de extracción del factor activo, lo cual
15 conduce a un ahorro obvio de costos industriales.

El calostro entonces se diluye con solución salina: esta dilución no sólo da mejor filtración sin obstruir los poros de filtro, sino que también sobre todo, permite la liberación de factores activos mezclados con grasas y caseína. Por lo tanto, el calostro diluido se somete a microfiltración tangencial
20 (membranas de cerámica con un corte entre 2 y 6 μm , temperatura 5/20°C, presión transmembrana entre 0.2 y 2 barios), que se puede repetir para obtener una solución iridiscente sin caseína, matriz de grasas y proteínas lácteas. Todas estas sustancias constituyen arriba del 90% del contenido alérgico de calostro y de la leche de vaca. Después, la solución se pasa a
25 través de membranas, o alternativamente un tamiz molecular con un corte de 300,000 daltons, para la purificación adicional de los factores activos, todos pesando menos de 200,000 daltons.

Después, la solución se dializa mediante ultrafiltración (corte

1000/2000 daltons) a alta presión para eliminar totalmente los conservadores (peso molecular bajo 150 daltons) y después, se liofiliza inmediatamente (figura 4). El resultado es un polvo estéril, sin pirógenos, sin conservadores, no alérgico (la caseína y lactoalbúmina son responsables de más del 95% de las alergias a la leche de vaca) de muy alta solubilidad con la concentración máxima posible de factores activos.

En lo sucesivo, esta fracción llamada Mucosa LIFEINSIDE™, contiene los siguientes factores:

10 Mediadores inmunológicos

Inmunoglobulinas de clase IgG2 y IgA (ã/mg), en la proporción de aproximadamente 60% de contenido de Mucosa Lifeinside™ (aproximadamente 50% de IgG2 y aproximadamente 10% de IgA), con especificidad natural contra muchas bacterias y virus, algunos de los cuales son responsables de la infección sobreañadida de enterocolitis necrosante (ECN).

Complemento C3/C4: El complemento consiste en proteínas circulantes capaces de interacturar con las membranas biológicas y con receptores específicos localizados en la superficie de varios tipos celulares, que incluyen reacciones inflamatorias que ayudan a combatir la infección.

Factores antibacterianos/antivirales

 Transferrina;

 Lactoferrina;

25 Lisozima;

 Lactoperoxidasa;

000007

Factores de crecimiento

FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE TGF- β 1:
estimula la producción de inmunoglobulinas Clase A, que son responsables de
las defensas inmunológicas en la mucosa. Modula la proliferación celular y
5 estimula el depósito de la matriz extracelular.

EGF- FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO: regula el
desarrollo de la mucosa. Promueve la formación de células epiteliales.

IGF 1 - FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA:
modula la proliferación, adhesión y migración celular e induce la madurez de
10 la mucosa.

VEGF - FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR:
estimula la producción de vasos sanguíneos. Presenta actividad mitogénica y
activación de la permeabilidad vascular.

FGF-b - FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS
15 BÁSICO: estimula la proliferación de células de origen mesenquimatoso tales
como fibroblastos, células endoteliales, astrocitos y queratinocitos. Actúa
como un factor quimiotáctico y fitogenético.

GH - HORMONA DEL CRECIMIENTO: es el factor de crecimiento
de todos los tejidos.

20 GHRF - FACTOR DE LIBERACIÓN DE LA HORMONA DEL
CRECIMIENTO.

NGF - FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO: estimula la
actividad y regula el crecimiento y diferenciación del sistema simpático.

PRP- Proteína rica en prolina: Estimula la madurez de las
25 células T y tiene un efecto regenerador en el sistema nervioso, el sistema
óseo y la mucosa.

Factores quimiotácticos

000008

EOTAXIN: une los receptores de quimiocina para seleccionar los eosinófilos para los tejidos inflamados.

IP-10- Ligando de quimiocina 10: inducido por el interferón gama y agrega las células inflamatorias.

5 MCP-1 factor quimiotáctico monocito-1: promueve la adición de monocitos a los tejidos inflamados.

Citocinas

IL-2: induce la proliferación de linfocitos T.

10 IL-4: posee actividad antiinflamatoria.

IL-6: estimula la inmunidad innata y adaptativa.

IL-9: regulador de las células hematopoyéticas, estimula la proliferación celular y previene la apoptosis.

15 IL-17: regula las actividades de NF-KB y activa la producción de óxido nítrico (NO).

IL-10: presenta los efectos pleiotrópicos en la inmunorregulación e inflamación. Mejora la supervivencia de células B y por lo tanto, la producción de anticuerpos. Estudios realizados en ratones *knockout* demuestran que esta proteína es esencial en la inmunorregulación de la mucosa. Interferón gama: ahora presenta las actividades conocidas antivirales, antitumorales e inmunorreguladoras. Es un activador macrófago potente y activa la actividad mediada por células contra las bacterias y virus.

20

TNF- α - Factor de necrosis tumoral: estimula la migración de neutrófilos y monocitos al lugar de la infección.

25 La fracción que contiene las sustancias mencionadas anteriormente pueden asociarse ventajosamente con otros compuestos con actividad complementaria o de otro modo útiles. Se prefieren las siguientes sustancias:

000009

Betaína: La betaína (trimetilglicina) es una sustancia de origen vegetal extraída de betabel. Está involucrada en la transmetilación, el proceso bioquímico esencial para el metabolismo celular por medio del cual los grupos metilo (CH₃) se transfieren de una molécula a otra. En el cuerpo, la betaína

5 pierde un grupo metilo y se convierte a dimetilglicina (vitamina B15); durante este proceso, se produce energía, la cual se cree que es la responsable de los efectos benéficos de este compuesto: desaparición de cansancio inexplicable y efecto favorable en el sistema circulatorio, corazón, alergias y respiración celular. La betaína es un ingrediente ideal para los productos

10 diseñados para la piel y mucosa, las cuales son particularmente sensibles y delicadas, en vista de sus propiedades hidratantes y humectantes, que son útiles para promover la humectación inmediata de la mucosa vaginal.

Pantenol: El ácido pantoténico y la forma reducida correspondiente, pantenol, es una de las vitaminas más ampliamente

15 utilizadas en aplicaciones tópicas. Se ha visto que es efectivo como un suavizante, humectante y acondicionador. Lleva a cabo varias funciones esenciales:

- después de la penetración en la mucosa actúa como un humectante internamente activo porque tiene una excelente capacidad de

20 retener la humedad, de este modo vuelve la piel suave y elástica;

- estimula la proliferación celular y ayuda a la reparación tisular;
- promueve la queratinización normal;
- promueve la curación de heridas menores, abrasiones

25 ligeras y pequeñas quemaduras debido a sus propiedades relajantes.

Vitamina E o tocoferol, una vitamina soluble en grasa con actividad antioxidante marcada capaz de evitar la descomposición de la vitamina A y los ácidos grasos, con una consecuente formación de catabolitos

tóxicos y la formación de radicales libres y peróxidos. La vitamina E registra los procesos de respiración celular, fortifica las paredes de los vasos sanguíneos y tiene efectos favorables importantes en el aparato reproductor.

Sericina (MW 400,000): humectante, formador de película con capacidad reguladora de acidez. Reduce la agresividad de los agentes tensoactivos. Tiene una afinidad considerable por las proteínas hidrófobas y una excelente capacidad de retener agua, ambas características aumentan con el peso molecular. A diferencia del ácido hialurónico, el cual se usa generalmente en productos humectantes vaginales, el efecto formador de película no es oclusivo. En el caso de la sericina intacta, el agradable efecto terapéutico formador de película no evita que los otros factores sean absorbidos por la mucosa vaginal.

Maca (extracto de *Lepidium meyenii*): es un remedio vegetal poco conocido y alimento con alto contenido de energía. Su popularidad está aumentando debido a sus efectos energéticos, promotores de fertilidad y afrodisíacos. El extracto de maca contiene glucosinolatos e isotiocianatos con actividad quimiopreventiva. En las mujeres, el extracto de maca promueve la fertilidad, estimula la libido, alivia los síntomas asociados con la menopausia, disminuye el dolor menstrual y tiene un efecto energizante.

Los constituyentes de Maca no tienen actividad de estrógenos como se demostró en el cáncer de mama que depende de los estrógenos (células tumorales MCF-7).

El **Aloe vera** tiene propiedades útiles regeneradoras, proteolíticas, de curación de heridas, antiinflamatorias, antipiréticas, analgésicas, hidratantes, bacterioestáticas, virustáticas, micóticas y antiprurito.

Las formulaciones de gel de acuerdo con la invención se preparan de acuerdo con las técnicas conocidas, usando excipientes convencionales. La concentración de la fracción de calostro en forma libre puede variar entre 1 y 10%, mientras que en forma encapsulada de liberación controlada varía entre 0.1 y 5%.

Los intervalos de concentración aproximados para los otros constituyentes cuando están presentes, se establecen de la siguiente manera:

- Sericina: 0.5-5%
- Pantenol: 0.1-1%
- Betaína: 1-10%
- Extracto de aloe vera: 1-5%
- Vitamina E: 0.1-2%

Extracto de *Lepidium meyenii*: 1-5%

La invención se describe con mayor detalle por medio de la parte experimental, dada a manera de ejemplo.

EJEMPLO 1

Composición cualitativa y cuantitativa de un gel vaginal con liberación rápida y lenta de factores activos

FÓRMULA	%
MUCOSA LIFEINSIDE	5.00
BETAÍNA	5.000
PANTENOL	0.200
BENZOATO DE SODIO	0.500
SORBATO DE POTASIO	0.500
UREA DIAZOLIDINILO	0.500
SERICINA INTACTA (400 Kd)	3.000
GOMA DE XANTANO	0.200
CARBOXIMETILCELULOSA	0.600
COPOLÍMERO DE ACRILOILMETILTaurato de AMONIO/VP	1.000
GLICERINA VEGETAL FU	5.000
DIMETICONA	0.100
EXTRACTO DE RAÍZ DE LEPIDIUM MEYENII AL 0.5% (EXTACTO DE MACA SECA AL 0.5%).	2.00
ALOE BARBADENSIS (VERA) GEL 10:1	0.500
ACEITE DE RICINO HIDROGENADO PEG-40	2.000
FENOXIETANOL	1.000
ACETATO DE TOCOFEROL (VITAMINA E)	0.500
PERFUME (PERFUME NOLA PORTOFINO)	0.100
COPOLÍMERO DE HIDROXIETIL ACRILATO/ACRILOIDIMETILTaurato DE SODIO, ISOHEXADECANO, POLISORBATO 60 (SIMULGEL INS 100)	2.000

EJEMPLO 2

Pruebas clínicas

MUCOSA LIFEINSIDE EN MICROESFERAS MUCOADHESIVAS	2.00
90% DE ÁCIDO LÁCTICO	0.250
EXCIPIENTES c.s. para	100

5 El gel vaginal descrito en el ejemplo 1 se utilizó en 30 mujeres fértiles, premenopáusicas y menopáusicas que padecen sequedad vaginal debido a razones hormonales o mecánicas, al estrés, a tratamientos locales no equilibrados, a la lactancia, a los anticonceptivos, etc.

10 El cuadro 1 muestra los resultados de colposcopia con la Prueba Schiller en un grupo de 30 pacientes tratadas y 28 controles. La diferencia entre los dos grupos al final del estudio fue estadísticamente importante ($p < 0.05$).

CUADRO 1

Distribución de sujetos analizados de acuerdo con los resultados de la colposcopia y el tratamiento

15

	OBSERVACIONES		Mucosa Lifeinside	
	Inicio de la prueba	Fin de la prueba	Inicio de la prueba	Fin de la prueba
<u>Prueba Schiller</u>				26(86.7%)
20 Captación normal	-	5(17.9%)	-	26(86.7%)
Captación no equilibrada	28 (100%)	23(82.1%)	30(100%)	4(13.3%)

25 El cuadro 2 muestra los resultados para la presencia y gravedad de la sequedad vaginal en los mismos grupos. Una vez más, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$, tratamiento con una sola administración diaria por 20 días).

CUADRO 2

Distribución de sujetos analizados de acuerdo con la presencia y
gravedad de la sequedad vaginal y el tratamiento

	OBSERVACIONES		Mucosa Lifeinside	
	Inicio de la prueba	Fin de la prueba	Inicio de la prueba	Fin de la prueba
<u>Sequedad vaginal</u>				
Ninguna	-	12(42.9%)	-	23(76.7%)
Leve	22(78.6%)	16(57.1%)	13(43.3%)	5(16.7%)
Moderada/ Severa	6(21.4%)	-	17(56.6%)	2(6.7%)

El uso del gel vaginal de liberación combinada rápida y retrasada conduce a una mejora definitiva en el marco clínico y los síntomas asociados con la sequedad vaginal. En el grupo control, únicamente 16.7% de los casos mejoraron después de 20 días, mientras que 86.7% de los casos en el grupo de tratamiento mejoraron/se aliviaron.

La prueba citológica después del tratamiento (Figuras 4-7) muestra:

- celularidad aumentada
- un aumento relativo en las células escamosas maduras
- una reducción relativa en las células basales y parabasales
- presencia de la inflamación e histocitos multinucleares que

indican tropismo aumentado.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5

1.- Composiciones tópicas vaginales en forma de gel que comprenden una fracción de calostro enriquecido con inmunoglobulinas, factores de crecimiento, factores quimiotácticos y factores antimicrobianos/antivirales, parcialmente en forma libre y parcialmente encapsulados en microesferas mucoadhesivas.

2.- Las composiciones de conformidad con la reivindicación 1, caracterizadas además porque comprenden las inmunoglobulinas de clase IgG2 y IgA, el complemento c3/c4, la transferrina, lactoferrina, lisozima, lactoperoxidasa, el TGF- β 1 - factor de crecimiento transformante, EGF - factor de crecimiento epitelial, IGF 1 - factor de crecimiento similar a insulina, VEGF - factor de crecimiento endotelial vascular, FGF-b - factor de crecimiento de fibroblastos básico, la GH - hormona del crecimiento, el GHRF - factor de crecimiento de la hormona del crecimiento, NGF - factor de crecimiento nervioso, las proteínas ricas en prolina, eotaxina, el IP-10-ligando de quimocina10, MCP-1 factor quimiotáctico del monocito 1, IL-2, IL- 4, IL-6, IL-9, IL-17, IL-10, el interferón-gamma, y TNF- α - factor de necrosis tumoral.

3.- Las composiciones de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizadas además porque la fracción de calostro se puede obtener del calostro bovino ordeñado entre la quinta y sexta hora después de parir y tratarse con un procedimiento que comprende: - adición de agentes antisépticos al calostro en concentraciones suficientes para asegurar la esterilidad y apirogenicidad; - dilución con solución salina; - uno o más pasos de microfiltración tangencial a través de las membranas cerámicas con corte

000015

que varía entre 2 y 6 μm ; - paso a través de las membranas o tamices moleculares con corte de 300,000 Daltons; - diálisis mediante ultrafiltración de alta presión hasta la remoción completa de los agentes antisépticos y la liofilización final.

5 4.-Las composiciones de conformidad con la reivindicación 3, caracterizadas además porque el calostro se obtiene de vacas Guernsey o Holstein.

10 5.- Las composiciones de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas además porque también contienen uno o más de los siguientes ingredientes: a) Sericina; b) Pantenol; c) Betaína; d) extracto de *Aloe vera* ; e) Vitamina E; f) extracto de *Lepidium meyenii* .

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones tópicas vaginales en forma de gel que contienen mediadores inmunológicos, factores
5 de crecimiento, factores quimiotácticos y factores antibacterianos/antivirales extraídos de calostro bovino y opcionalmente otros ingredientes con actividad complementaria.

TRADUCCIÓN DE FIGURAS

FIGURA 1

TIME (hours) TIEMPO (horas)

5 INCREASE IN MICROBIAL CONTAMINATION FROM START OF COLLECTION
DURING FREEZING TIME AUMENTO EN LA CONTAMINACIÓN
MICROBIANA DESDE EL INICIO DE LA RECOLECCIÓN DURANTE EL TIEMPO
DE CONGELACIÓN

10 FIGURA 2

RELATIONSHIP BETWEEN MICROBIAL CONTAMINATION AND
CONCENTRATION OF PRESERVATIVES RELACIÓN ENTRE LA
CONTAMINACIÓN MICROBIANA Y LA CONCENTRACIÓN DE
CONSERVADORES

15

	TAMC (CFU/g)	TYMC (CFU/g)
Calostro sin conservadores	1650000	20975
Calostro con sorbato de potasio y benzoato de sodio en la concentración de 0.2%	1316000	3720
Calostro con sorbato de potasio y benzoato de sodio en la concentración de 2%	3600	10
Calostro con sorbato de potasio y benzoato de sodio en la concentración de 4%	120	< 10

Calostro con sorbato de potasio y benzoato de sodio en la concentración de 25%	20	< 10
---	----	------

TAMC: conteo total microbiano aerobio

TYMC: conteo total de levaduras y moho

5 **FIGURA 3**

Reduction in Na-benzoate and K-sorbate perservatives Reducción en
conservadores de benzoato de Na y sorbato de K

Preservative conc. Conc. de conservadores
Hours Horas

10

FIGURAS 4 y 5

Patient Paciente
TIME VEZ

15 **FIGURA 6**

PRE-treatment Pretratamiento
100 microns 100 micras

FIGURA 7

20 CYTOLOGY RESULTS RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA
P. valor Valor P
Maturation index Índice de maduración

000020

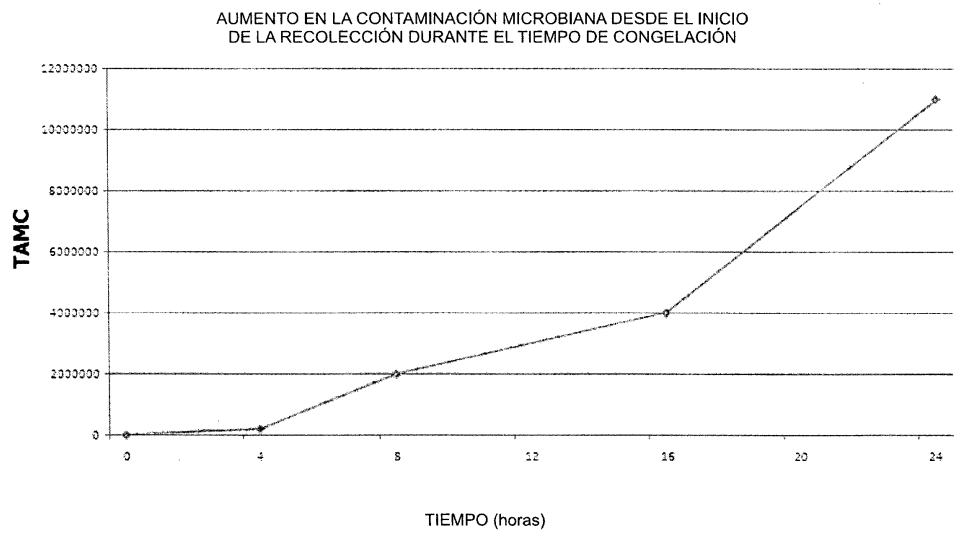


FIG. 1

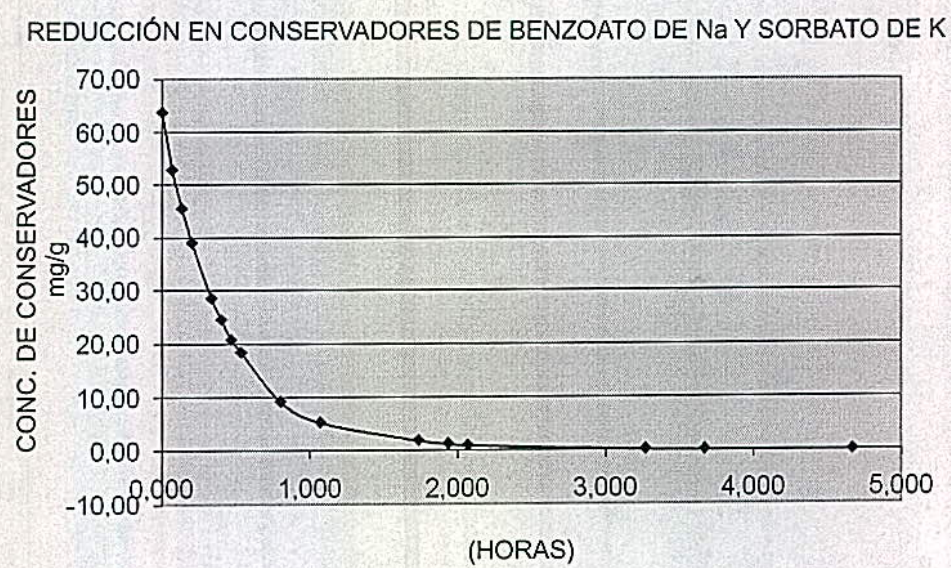


FIG. 2

000021



FIG. 3

000022

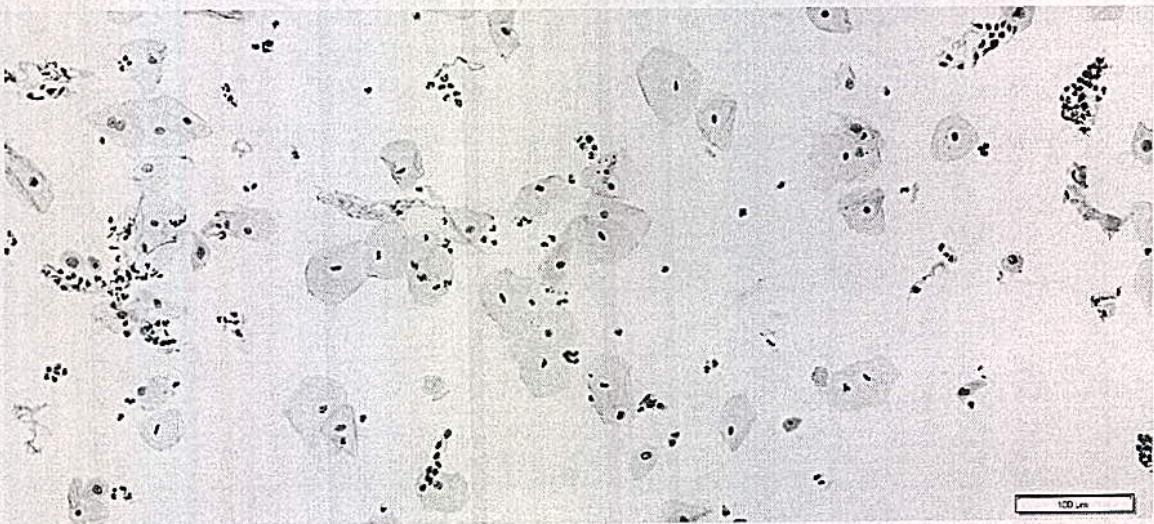
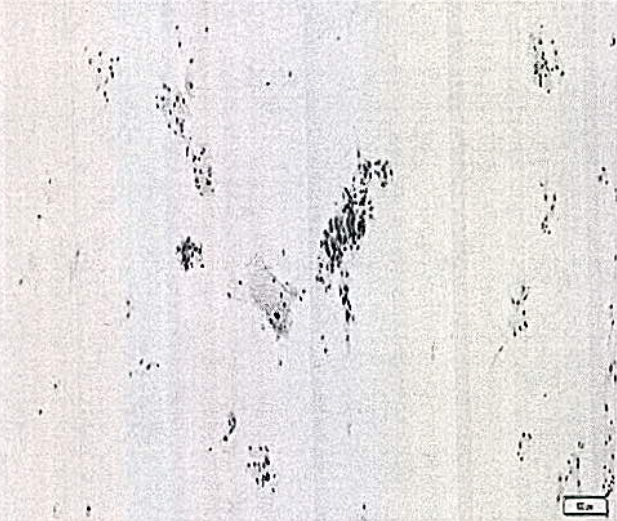


FIG. 4

000023

FIG. 5

PRETRATAMIENTO



100 MICRAS

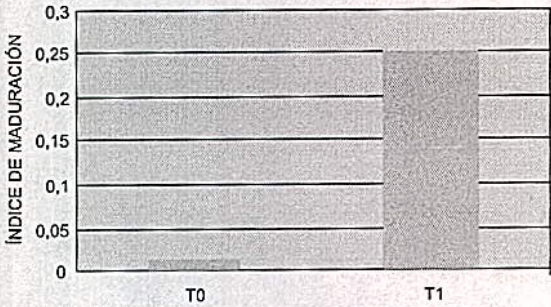
FIG. 6

T0	T1
0	0,5
0	0
0	0,2
0	0,1
0	0,2
0	0
0	0,2
0	0,7
0	0,1
0	0,5
0	0
0,1	0,3
0,1	0,7
0	0

VALOR P 0,00195097

T0 0,014286
T1 0,25

RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



WIPO | PCT



(10) International Publication Number

WO 2012/076409 A1

(43) International Publication Date
14 June 2012 (14.06.2012)

- (51) International Patent Classification:
A61K 35/20 (2006.01) A61P 15/02 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2011/071612
- (22) International Filing Date:
2 December 2011 (02.12.2011)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
MI2010A002260 9 December 2010 (09.12.2010) IT
- (71) Applicant (for all designated States except US): ZAMBON S.P.A. [IT/IT]; Via Lillo del Duca, 10, I-20091 BRESSO (MI) (IT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BARTORELLI, Alberto [IT/CH]; Chalet Cristina - Bois Doré Chemin des Biolirs, CH-3963 Crans sur Siere (CH). GOBBI, Marla Rosa [IT/IT]; Comprensorio del Golf Club Monticello, Via Volta, 4, I-22073 FINO MORNASCO (CO) (IT).
- (74) Agent: MINOJA, Fabrizio; BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.R.L., Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: MULTIPURPOSE GEL FOR VAGINAL DRYNESS WITH DIRECT AND DELAYED EFFECT

(57) Abstract: The present invention relates to topical vaginal compositions in gel form containing immune mediators, growth factors, chemotactic factors and antibacterial/antiviral factors extracted from bovine colostrum, and optionally other ingredients with complementary activity.

WO 2012/076409 A1

000026

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0054056

Bogotá D.C., Junio 05 de 2013 - 15:12:10

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	155835536	05/06/2013	51.930.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-137403- -00000-0000

Fecha: 2013-06-06 15:17:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 27

000027

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 5 de 2013 - 15:12:22



No. 13-137403- -00000-0000

Fecha: 2013-06-06 15:17:39
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 27

00

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☒
☒

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐