

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-137403- -00005-0000

P-3770

Fecha: 2014-10-16 15:37:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 26

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **13-137.403**
Solicitud de patente a nombre de **ZAMBON GROUP S.P.A.**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DÍAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta, cuya notificación fue presentada el 3 de octubre de 2013, de la Sociedad **ZAMBON GROUP S.P.A** domiciliada en Bresso, Milano, Italia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 8963 notificado por fijación en lista el 29 de julio de 2014, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial, un nuevo pliego reivindicatorio que consta de un total de 4 reivindicaciones, en vista de que la materia reportada en la reivindicación 2, fue introducida en la nueva reivindicación 1, en un esfuerzo por acelerar el trámite.

2. Título

El señor Examinador ha objetado el título de la presente solicitud, por el hecho de incluir la aplicación de la materia reivindicada, por tanto y en respuesta a dicha observación, se modifica el título de la presente solicitud al siguiente:

1/26. 1

**“COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE EXTRACTO ENRIQUECIDO
DE CALOSTRO PARA EL TRATAMIENTO DE RESEQUEZAD
VAGINAL”**

3. Claridad

El artículo 30 de la Dec. 486 de la Comunidad Andina establece:

Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

3.1 Su Despacho ha objetado la falta de concisión de las reivindicaciones 1 y 2 por no especificar correctamente los componentes de la composición reclamada. En respuesta a ello y como ya fue mencionado previamente, se introdujo la materia reportada en la reivindicación 2 en la reivindicación 1, la cual hacía referencia a los compuestos que hacen parte de cada uno de los ingredientes de la composición y adicionalmente se agregó los intervalos de concentración de la fracción de calostro que se encuentra libre o no encapsulada y aquella correspondiente a esa fracción de calostro que sí se encuentra encapsulada, de ahí el término de “*parcialmente*”, lo cual se encuentra debidamente soportado en la página 11, primer párrafo del capítulo descriptivo de la presente solicitud. De esta manera se considera que se ha superado la objeción planteada.

3.2 Su Despacho objeta a las reivindicaciones 3 a 5, por hacer referencia en su preámbulo a un producto, pero cuya definición corresponde a la de un método. En dicho respecto, se le informa al señor Examinador, que atendiendo sus observaciones, se ha modificado el preámbulo de las nuevas reivindicaciones 2 y 3, haciendo ahora referencia a un método para la obtención de la fracción del calostro de la composición reclamada. En lo que concierne a la reivindicación 5, ahora la nueva reivindicación 4, se considera que ésta sí es una reivindicación de producto y por tanto es dependiente de la nueva reivindicación 1.

De acuerdo a las anteriores modificaciones, se considera que se ha respondido a cada una de las objeciones por falta de claridad del pliego reivindicatorio, por tanto y en consecuencia, las nuevas reivindicaciones 1 a 4, cumplen satisfactoriamente con dicho requisito.

4. **Descripción.**

Su Despacho objeta la falta de claridad de las tablas que son expuestas en al presente memorial descriptiva, ante lo cual nuevamente no nos encontramos de acuerdo con el señor Examinador, dado que en cada una de ellas se indica las variables a evaluar y un análisis respectivo de los resultados obtenidos, por tanto se considera que la información allí expuesta es absolutamente entendible por una persona del oficio versada en la materia, quien estaría en completa capacidad de reproducir lo entendido. Con base en lo anterior, no se presentan en esta oportunidad, nuevas tablas ni figuras que sustituyan las inicialmente presentadas.

En lo que respecta al compuesto Lifeinside™, se le informa a este Despacho, que dicho compuesto hace referencia en efecto a la fracción de calostro reclamado en la presente solicitud, siendo este enriquecido con inmonoglobinas, factores de crecimiento, factores quimiotácticos y factores antimicrobianos/antivirales, por tanto y con el fin de evadir dicha objeción, se procederá a eliminar dicho término.

5. **Observaciones con respecto a la falta de Nivel Inventivo**

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

De acuerdo con lo establecido en la acción oficial pendiente, se tiene que la reivindicación 1, carece de nivel inventivo en vista de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1: WO2009113065 y D3: "*Mucoadhesive microspheres for controlled drug delivery*", Kora Pattabhi Rama Chowdary y Yarraguntla Srinivasa Rao, Industrial Pharmacy Division, Department of Pharmaceutical Sciences, Andhra University, Visakhapatnam, India, y la reivindicación 5, en vista de la combinación de las enseñanzas de D2: WO2007039124 y D3. En dicho respecto, se presentan a continuación los siguientes argumentos, lo cuales desvirtuarán dicha afirmación.

En primera instancia se considera importante resaltar nuevamente, cuál fue el problema técnico objetivo a resolver por la presente solicitud y cómo éste fue resuelto. De esta manera, se tiene que dicho problema consistía en suministrar composiciones vaginales de larga duración para el tratamiento de la resequedad vaginal, para lo cual surgió el desarrollo de una composición que comprende con extracto enriquecido de calostro, la cual vendría encapsulada parcialmente en microesferas mucoadhesivas. Dicho efecto terapéutico farmacológico de larga duración, es obtenido a raíz de dicha encapsulación parcial, la cual permite una rápida liberación del extracto no-encapsulado y una liberación tardía, de aquella porción encapsulada.

Con lo anterior, se desea dejar claro, que dicha característica de "encapsulación parcial", no resulta en ser una característica arbitraria, sino por lo contrario, **es la que permite que se obtenga el efecto farmacológico sorprendente esperado, no antes visto en el estado previo de la técnica.**

Con base en lo anterior, ahora se procede a analizar la materia divulgada por cada uno de los documentos citados por este Despacho, los cuales supuestamente afectan la altura inventiva de la presente solicitud. En dicho respecto, se tiene que D1, divulga el uso de inmunoglobinas derivadas de calostro para el tratamiento de desórdenes inmunológicos. Las inmunoglobinas con las que se trabajó en dicho estudio, son obtenidas de vacas que comprenden cierto tipo de antígenos específicos (ver párrafo 24 y ejemplo 1, D1). El calostro de ésta referencia, se encuentra enriquecido con inmunoglobina, en respuesta a que las vacas han sido inmunizadas. Lo anterior difiere del calostro obtenido en la presente invención, dado que, en primera instancia, éste no proviene de una vaca previamente tratada y su contenido enriquecido se debe a los procedimientos de extracción realizados.

De esta manera y a pesar de que exista en el estado previo de la técnica, múltiples documentos que están relacionados con aplicaciones vaginales, la administración oral es el método preferido de administración dentro de las múltiples que existen, tal y como lo reclamada la presente invención.

Es así como D1, al no sugerir ni mencionar extractos enriquecidos de calostro y mucho menos que éste, se encuentre encapsulado parcialmente en microesferas, se concluye que ésta referencia no es relevante, ni representa una base sólida para afectar las características técnicas esenciales de la materia acá reivindicada.

D2 por su parte, hace referencia a composiciones vaginales que contienen todo el compuesto de calostro en sí y ácido hialurónico, para tratar la resequedad vaginal.

Bajo el anterior panorama, es evidente que al combinar las enseñanzas de D1 con D2, éstas jamás resultarían en suministrar **composiciones que comprenden extracto enriquecido de calostro, las cuales se encuentran parcialmente encapsuladas en microesferas mucoadhesivas**, para su posterior administración oral, tal y como lo reclama la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud, cuya última característica promueve un efecto de larga duración, no antes visto en el estado previo de la técnica (ver ejemplo 2, capítulo descriptivo de la presente solicitud).

Por último y en lo que respecta a D3, se percibió que dicho documento no proporciona motivación alguna para empear en composiciones vaginales, una mezcla de biomoléculas, como lo es el extracto de calostro y mucho menos que dicha composición se encuentre parcialmente encapsulada, las cuales, como ya se mencionó previamente, son las características técnicas esenciales de la invención y por ende se concluye, que dicho documento no aportaría en lo más mínimo para la deducción de la presente invención.

Como se puede apreciar, ninguno de los documentos citados en la acción oficial pendiente, sugieren o mencionan una encapsulación que no sea del 100%, lo que implica, que hasta el momento no se ha presenciado el efecto de duración tardía de las composiciones vaginales cuando éstas son administradas por vía oral, hecho que es razón suficiente, además de las previamente manifestadas, para reconocer al altura inventiva de la presente solicitud de patente, tal y como lo establece el artículo arriba citado.

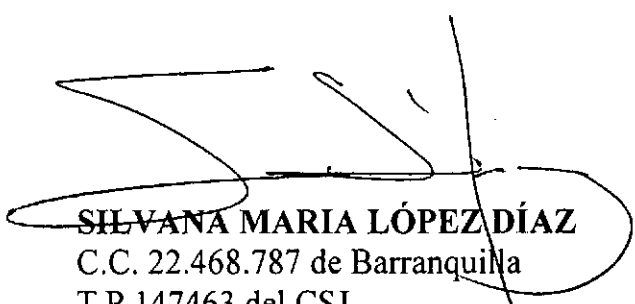
De esta manera y a partir de los argumentos expuestos en esta oportunidad, se ha demostrado el nivel inventivo de la presente solicitud sobre el estado previo de la técnica, ante lo cual se le solicita a este Despacho tenerlos en cuenta para así reconsiderar su conclusión, con respecto a la no patentabilidad de esta invención.

6. Conclusiones

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXO 1

- Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 4 reivindicaciones.
- Nuevo capítulo descriptivo

P-3770
Reiv. Modificadas
16/10/2014

REIVINDICACIONES

1.- Composiciones tópicas vaginales en forma de gel que comprenden una fracción de calostro enriquecido con inmunoglobulinas, que se seleccionan del grupo que consiste de: inmunoglobulinas de clase IgG2 y IgA y el complemento c3/c4, factores de crecimiento seleccionados del grupo que consiste de: 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), el NGF (factor de crecimiento nervioso) y proteínas ricas en prolina, factores quimiotácticos seleccionados del grupo que consiste de: eotaxina, 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), y factores antimicrobianos/antivirales seleccionados del grupo que consiste de: transferrina, lactoferrina, lisozima y lactoperoxidasa, parcialmente en forma libre, cuya concentración puede variar entre 1 a 10% y parcialmente encapsulada en microesferas mucoadhesivas, en una concentración que puede variar entre 0.1 a 5%.

2.- Un método para obtener la fracción de calostro de la composición de la reivindicación 1, a partir del calostro bovino ordeñado entre la quinta y sexta hora después de parir, que comprende las etapas de:

- adicionar agentes antisépticos al calostro en concentraciones suficientes para asegurar la esterilidad y apirogenicidad;
- diluir con solución salina;
- microfiltrar tangencialmente, una o más veces, a través de las membranas cerámicas con corte que varía entre 2 y 6 μm ;
- pasar la solución a través de las membranas o tamices moleculares con corte de 300,000 Daltons;
- realizar diálisis mediante ultrafiltración de alta presión hasta la remoción completa de los agentes antisépticos; y
- liofilizar.

3. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque además, el calostro se obtiene de vacas Guernsey o Holstein.

4.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque además contiene uno o más de los siguientes ingredientes:

- a) sericina;
- b) pantenol;
- c) betaína;
- d) extracto de *Aloe vera*;
- e) vitamina E; y
- f) extracto de *Lepidium meyenii*.

GEL MULTIUSOS PARA SEQUEDAD VAGINAL CON EFECTO DIRECTO Y RETARDADO

La presente invención se refiere a composiciones tópicas 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.

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 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, 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

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 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 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 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 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.

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 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 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.

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, betaina, 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 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 y 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 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.

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 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 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 (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 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, contiene los siguientes factores:

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 interactuar 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;

Lisozima;

Lactoperoxidasa;

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 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 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 BÁSICO: estimula la proliferación de células de origen mesenquimatosos tales como fibroblastos, células endoteliales, astrocitos y queratinocitos. Actúa como un factor quimiotáctico y fitogénético.

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

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 células T y tiene un efecto regenerador en el sistema nervioso, el sistema óseo y la mucosa.

Factores quimiotácticos

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.

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

Citocinas

IL-2: induce la proliferación de linfocitos T.

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.

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.

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

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:

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

EJEMPLO 2

Pruebas clínicas

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.

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

	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%)
Captación normal	-	5(17.9%)	-	26(86.7%)
Captación no equilibrada	28 (100%)	23(82.1%)	30(100%)	4(13.3%)

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.

25

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.