

Señor Director  
**DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-077415- -00008-0000  
Fecha: 2013-01-02 16:35:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

Trámite : 011  
Evento : 378  
Actuación : 519

Referencia : Expediente No. 08.077.415  
Asunto : Solicitud de patente para: **COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UN LÚPULO EN APLICACIÓN LIPOSÓMICA PARA LA RESEQUEZAD VAGINAL**  
Solicitante : **POLICHEM S.A**  
Fecha de Solicitud : 25 de julio de 2008

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **15049** notificado por fijación en lista del 28 de agosto de 2012. mediante memorial radicado el 8 de noviembre se pidió plazo de 30 días.

2. Mediante oficio No. **15049** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la claridad del capítulo descriptivo y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1-17 en vista de los documentos D2: WO02076410 y D3: (Pavelik. Z, et. al., International Journal of Phamraceutics, 2005).

### 3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

**"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"**

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A. (1-305) 675 7743 - COLOMBIA  
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección, Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

### **3.1 Modificación de una solicitud en trámite**

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones, junto con un nuevo capítulo descriptivo en el que fueron reemplazados las denominaciones de los compuestos nipagina y nipasol, por sus denotaciones del sistema IUPAC.

El pliego reivindicatorio se vio afectado por las siguientes modificaciones:

- Se eliminó la reivindicación 2.
- Se eliminaron las reivindicaciones 5 y 6, por sugerencia del Examinador.
- El contenido de la reivindicación 9, fue incluido en la reivindicación 1 para complementar la información sobre los excipientes liposómicos.
- La reivindicación 4 fue introducida en la antigua reivindicación 3 (actual reivindicación 2), para complementar la información del lúpulo.
- La actual reivindicación 3, es la antigua reivindicación 7.
- La actual reivindicación 4, es la antigua reivindicación 8, a la que a su vez se le introdujo la información comprendida en la original reivindicación 10, en referencia a la proporción de los excipientes farmacológicamente aceptables.
- Las actuales reivindicaciones 5 y 6, corresponden a las antiguas reivindicaciones 11 y 12, respectivamente.
- La actual reivindicación 7, es la anterior reivindicación 13. En ella se adicionaron los compuestos específicos de los aditivos que conforman la composición, tales como agentes oxidantes, antibacterianos etc.
- La actual reivindicación 8, era la antigua reivindicación 14. En ella se introdujo la materia a reclamar de la reivindicación 16, complementando así la información sobre el polímero de la composición.
- Las reivindicaciones 9 y 10, eran las antiguas reivindicaciones 15 y 17.

Con la anterior modificación del pliego reivindicatorio y la introducción de ciertos elementos sugeridos por el señor Examinador, se espera haber superado las objeciones de claridad, concisión y en referente a la materia no patentable en Colombia.

### 3.2 Observaciones con respecto al nivel inventivo

Con respecto a las objeciones planteadas por el señor Examinador concerniente a la falta de nivel inventivo de la presente solicitud, al verse fácilmente deducido el objeto de su invención a partir de las enseñanzas de los documentos D2 y D3, el solicitante manifiesta su completo desacuerdo a partir de los siguientes argumentos:

En primera instancia, el documento D2 divulga la aplicación del extracto de lúpulo para la producción de preparaciones tópicas del mismo, para reducir el contenido de sebo en la piel y para tratamientos de profilaxis, acné, piel manchada, cabello graso y caspa. En dicho documento nunca se menciona la posible aplicación del extracto de lúpulo para el tratamiento de resequedad vaginal y trastornos relacionados con ésta. Bajo este contexto, D2 no presenta ningún indicio de dirigir su producto de extracto de lúpulo, al tratamiento de infecciones vaginales y por ende, no es una composición para ser administrada por vía vaginal.

D3 por su parte, enseña el uso de liposomas (EPC) y de Carbopol para la producción de un gel bioadesivo, como un novedoso sistema de administración, compuesto por liposomas formados de fosfatidilcolina de huevo (EPC) y fosfatidilglicerol sódico de huevo (EPG) para la terapia de infecciones vaginales. Con todo lo anterior, D3 tampoco menciona el uso del extracto de lúpulo para el tratamiento de la resequedad vaginal y trastornos relacionados con ésta.

En éste punto, es clave recordar el objeto de la presente invención, el cual recae en el suministro de una composición para el EXCLUSIVO tratamiento de la resequedad vaginal o vaginitis atrófica y trastornos relacionados con ésta.

De esta forma queda claro, como NO es posible que una persona medianamente versada en la materia, pueda deducir de forma obvia y a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D2 y D3, el objeto de la presente invención, ya que en el contenido de ambos documentos NUNCA se menciona su aplicabilidad a la resequedad vaginal y por ende su forma de administración difieren de lo reclamado en ésta solicitud, así como lo demuestra D3

Con lo anterior se defiende el carácter inventivo de la composición a reclamar y por tanto se espera que los argumentos que la objetaban, sean reevaluados

### 3.3 Conclusiones

Se modificó el pliego reivindicatorio en respuesta a las objeciones por falta de claridad y concisión del mismo. Con respecto a la falta de nivel inventivo, se pudo defender dichas objeciones a partir de argumentos basados en el contenido de los documentos del estado de la técnica más cercano a la invención.

De esta forma se espera satisfacer todos los requerimientos para que se otorgue la patentabilidad de ésta invención.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en las objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 15049, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

### ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones.
- Copia del nuevo capítulo descriptivo
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente.

Señor Director,

  
**LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

  
COLO-16622-0841-001-4  
VAHAID-233286\WPC16622  
No. M-2012-233286\

|                                                                                                                                             |                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br><b>SUPERINTENDENCIA</b> | Espacio reservado para el adhesivo de radicación |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

POLICHEM S.A.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa      Micro ☐      Pequeña ☐      Mediana ☐      Otra ☐

Documento de identificación:    ☐ C.C.      ☐ C.E.      ☐ NIT    ☐ Otro Número \_\_\_\_\_

|                                                                  |                                   |                   |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Nacionalidad/País de constitución                                | Dirección y domicilio del titular | Ciudad            |
| Luxemburgo                                                       | 50 Val Fleuri, 1526 Luxemburgo,   | Luxemburgo        |
| Dirección electrónica                                            | No. Fax                           | Número telefónico |
| <a href="mailto:clientes@cavelier.com">clientes@cavelier.com</a> | 2 11 86 50                        | 3 47 36 11        |

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre  
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación  
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional  
T.P.A. 23.555

|                                                                  |            |                   |
|------------------------------------------------------------------|------------|-------------------|
| Dirección y domicilio                                            | Ciudad     |                   |
| Carrera 4ª No. 72 –35                                            | Bogotá     |                   |
| Dirección electrónica                                            | No. Fax    | Número telefónico |
| <a href="mailto:cavelier@cavelier.com">cavelier@cavelier.com</a> | 2 11 86 50 | 3 47 36 11        |

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 08.077.415

Aparece

Debe ser

Modificación:

- ☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**  
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 10 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.
- ☒ **Modificación al capítulo descriptivo.**  
Presento nuevo capítulo descriptivo , el cual solicito que sea tenido en cuenta al realizar del examen de patentabilidad
- ☐ **Modificación al resumen.**
- ☐ **Modificación a los dibujos.**
- ☐ **Modificación al solicitante.**

5. Anexos

- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

|                                                    |                                                                                             |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6. Firma                                           |                                                                                             |
| Nombre y apellidos<br><b>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</b> | Firma<br> |
| C.C. 35.456.344 DE Usaquén                         | Tarjeta Profesional 23.555                                                                  |

  
AHAINCAWPC16622\ID-233401

## **COMPOSICIONES PARA USO VAGINAL**

### **DESCRIPCIÓN**

El objeto de la invención es las composiciones para uso vaginal que contienen lúpulo (*Humulus lupulus*) como un ingrediente activo, para la preparación de una especialidad medicinal, o de un dispositivo médico, o de un cosmético, o de un producto sanitario, para la aplicación a la región vaginal y/o vulvar, útil para el tratamiento de la resequedad vaginal (vaginitis atrófica) y de los trastornos relacionados con ésta, prurito, sensación de ardor, resequedad, dispareunia; ellos son particularmente útiles para retrasar y atenuar los cambios en el tropismo fisiológico de la mucosa y los tejidos vaginal y vulvar.

La resequedad vaginal (vaginitis atrófica) puede surgir de varias causas, que incluyen causas patológicas, pero es más frecuente una afección para fisiológica muy común en la menopausia, originada por la reducción gradual de los estrógenos que circulan en la sangre (hipoestrogenemia); esta reducción fisiológica de los estrógenos involucra la reducción del glicógeno celular y la posterior alteración del pH vaginal y de la flora bacteriana saprofita.

Esta afección involucra síntomas característicos que afectan los tejidos genitales y la mucosa, tal como, por ejemplo, sensación de ardor, irritación, resequedad; esto se puede involucrar adicionalmente dentro de patologías actuales tal como, por ejemplo, infecciones micóticas (*Candida*); la resequedad vaginal puede hacer adicionalmente y particularmente relaciones sexuales difíciles (dispareunia).

Es por lo tanto obvio que la resequedad vaginal puede tener un efecto negativo sobre la calidad de vida de la mujer desde el punto de vista físico, emocional y psicológico.

La terapia con estrógenos sintetizados (por ejemplo promestrieno) mediante la ruta tópica, se conoce en la técnica para el tratamiento de vaginitis atrófica, pero su uso no está desprovisto de efectos colaterales indeseados, incluso los serios, tales como, por ejemplo, retención de agua y la estimulación de receptores tumorales tal como, por ejemplo, receptor del tumor mamario.

Más aún, los estrógenos sintetizados se prohíben para cosmetología o en cualquier caso de uso no farmacéutico precisamente debido a la severidad de los efectos colaterales.

El lúpulo es una planta ampliamente distribuida en la naturaleza, su uso más conocido es para la producción de cerveza, a la que ésta imparte el clásico sabor amargo.

El fitocomplejo de la planta contiene compuestos fluoroglucínicos: 3-isopentenilfluoroisovalerofenona, humulona, adhumulona, cohumulona, lupulona, colupulona, adlupulona; flavonoides y chalconas: 6-isopentenilnaringenina, xantohumol, isoxantohumol, quercetina, kaemferol y glucósidos; aceites esenciales que contienen: alfa-cariofileno, mirceno, beta-cariofileno, farneseno, linalool, 2-metilbut-3-eno-2-ol, 3-metilbut-2-eno-1-al, 2,3,5-trithiohexano, ácido 2-metilpropanoico, etc.; polifenoles (M. Rossi Mother Tinctures in fitotherapy - Studio Editions).

El fitocomplejo de la planta se caracteriza por propiedades distintivas, interesantes, tal como, por ejemplo: ésta inhibe el crecimiento de bacterias y hongos (3-isopentenilfluoroisovalerofenona, ácido lupulínico etc.); ésta tiene un efecto protector sobre la capilaridad de la sangre (polifenoles, etc.); tiene propiedades antiandrogénicas (M. Rossi, *loc.cit.*); ésta estimula, revitaliza y normaliza el tono y turgencia de la piel y de los anejos cutáneos (fitoesteroles, etc.).

En la fitoterapia, el lúpulo y sus extractos se utilizan oralmente en trastornos de sueño y en espasmofilias, en particular en la menopausia; ésta se utiliza tópicamente en dermatitis micótica.

También en el campo cosmético se conoce el uso del lúpulo y sus extractos como una sustancia funcional fitocosmética que tiene una acción estimulante, tónica o restauradora (G. Proserpio, E. Bardi, A.M. Massera - Cosmetic Index - Sinerga Ed.).

Sorprendentemente, un extracto de lúpulo aplicado localmente a la región vaginal ha proporcionado eficacia en la reducción de la resequedad vaginal y los trastornos relacionados con la vaginitis atrófica, tal como prurito, sensación de ardor, inflamación vaginal o edema, y dispareunia. Los extractos de lúpulo tal como, por ejemplo, el extracto seco, el extracto suave, el extracto fluido, el extracto glicólico, etc. se obtienen generalmente al utilizar la planta seca que se somete a extracción con disolventes adecuados (por ejemplo agua, etanol, glicerol, propilenglicol, etc.) mediante el uso de calor; también la remoción del disolvente de extracción, cuando se requiere (extracto seco, extracto suave, etc.) se lleva a cabo utilizando calor.

Es claro que estos extractos, a través de la forma particular del material de planta utilizado (planta seca) y a través del uso de calor durante los procesos de producción, experimentan cambios más o menos marcados – desnaturalización.

La Tintura Madre (T.M.) es el extracto obtenido por definición, de la planta fresca, que crece en su hábitat natural y se recolecta en su periodo balsámico, como se define rigurosamente por el Ph. Fr. VII (F.Bettiol - Manual of galenic preparations - New Techniques, ed. 1996).

El proceso de extracción se conduce a temperatura ambiente y el procedimiento de extracción se define bien por las indicaciones precisas listadas en la Farmacopea Francesa citada o en la farmacopea homeopática Alemana (*Homeopatische ArzneiBuch 1.3 Nachtrag-H. A. B. 1.3*).

Por ejemplo, el T.M. se obtiene al utilizar los conos frescos (estrobilos), recolectados en Septiembre-Octubre; estos se tamizan para obtener lupolina, que se macera con agitación continua en una solución hidroalcohólica de una resistencia adecuada para obtener una prueba final de 60°; la maceración continúa durante 3 semanas, al final de la cual tiene lugar la filtración; el líquido obtenido es el T.M. (M.Rossi, *loc.cit.*).

Es claro que el actual fitocomplejo en el T.M. es aquel que mantiene el mayor alcance en las características distintivas actuales en la planta fresca.

Las composiciones de la presente invención son por lo tanto particularmente útiles para el tratamiento de las manifestaciones de trofismo alterado de la mucosa y el tejido de la vagina y la vulva.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención es el uso del lúpulo para la preparación de formulaciones para el tratamiento de manifestaciones de tropismo alterado de la mucosa y tejido de la vagina y la vulva.

En particular, el objeto de la presente invención se representa mediante el uso del lúpulo para el tratamiento de la resequedad vaginal, y de los trastornos asociados, tal como sensación de ardor, prurito, inflamación, edema, o dispareunia.

Las preparaciones de lúpulo, preferiblemente semi-sólidos o líquidos, en la forma de una crema, gel, ungüento, espuma o enjuague vaginal, que tienen un contenido de lúpulo de 0.05 a 25 p.b.w.%, más preferiblemente de 0.1 a 15 p.b.w.%, y aún más preferiblemente de 0.5 a 5 p.b.w.%, son eficaces para aplicación en la región vaginal y/o valvular, para el tratamiento de manifestaciones de tropismo alterado de la mucosa vaginal y de la genitalia externa tal como resequedad, sensación de ardor, prurito, inflamación, edema o dispareunia.

Las preparaciones sólidas del lúpulo, en la forma de óvulos, tampones, compresas vaginales, que tienen un contenido de lúpulo de 1 a 200 mg por unidad de dosis, más preferiblemente de 5 a 100 mg por unidad de dosis, y aún más preferiblemente de 10 a 50 mg por unidad de dosis, son eficaces para la aplicación a la región vaginal, para el tratamiento de manifestaciones de tropismo alterado de la mucosa vaginal, tal como vaginal resequedad, sensación de ardor, prurito, inflamación, edema o dispareunia.

Las composiciones farmacéuticas se preparan de acuerdo con las técnicas convencionales, que utilizan excipientes compatibles y portadores farmacéuticamente aceptables, y pueden contener en asociación otros ingredientes activos con complementariedad o en cualquier caso actividad útil. Ejemplo de estas composiciones preparadas de acuerdo con la presente invención comprenden: cremas, ungüentos, geles, espumas, enjuagues, soluciones, emulsiones o suspensiones, para aplicación a la región vaginal o la genitalia externa; en adición, compresas, tampones, cápsulas o óvulos para aplicación vaginal; las formas adecuadas para disolución retrasada o prolongada y para liberación extendida del ingrediente activo.

Más precisamente, las composiciones preparadas de acuerdo con la siguiente invención pueden comprender una base excipiente, preferiblemente liposómica, caracterizada por propiedades distintivas tal como, por ejemplo, alta actividad humectante y marcada acción lubricante que aumentan y sinergizan las propiedades distintivas del lúpulo y de sus extractos, en particular las propiedades distintivas del T.M. dicho excipiente está normalmente presente en una cantidad de entre 0.01 y 15 p.b.w.%, preferiblemente entre 0.1 y 10 p.b.w.%, y aún más preferiblemente entre 0.5 y 5 p.b.w.%.

Las formulaciones de la invención que comprenden una base excipiente liposómica se preparan al dispersar una o más sustancias fosfolipídicas, esfingolipídicas, glicolipídicas o proteolipídicas junto con extractos de lúpulo o en un disolvente o en una mezcla acuosa de disolventes. Las sustancias citadas tienen una función plástica de estructura de transporte liposómica, por virtud de su capacidad natural para formar una capa doble cuando se hidrata.

Las composiciones liposómicas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente, para alcanzar hasta 100%, uno o más de los siguientes compuestos.

1. agentes que modulan la temperatura de transición gel/líquido, tal como colesterol o sus ésteres típicos de cualquier fosfolípido;
2. sustancias ionizadas que, en el pH de la preparación son parcialmente o totalmente disociadas, por lo tanto ellas actúan como iones capaces de conferir sobre la superficie liposómica una carga positiva o negativa neta. Ejemplos de estas sustancias son diacetilfosfato, ácido fosfolipídico, fosfatidil-serina, fosfatidil-etanolamina, estearilamina, cardiolipina;
3. antioxidantes capaces de inhibir la peroxidación de los enlaces dobles en los ácidos grasos, contenidos en la sustancias lipídicas. Ejemplos de estas sustancias son los tocoferoles y sus ésteres, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno y beta-caroteno, ácido ascórbico y sus derivados;
4. agentes de quelación, capaces de complejar con enlaces multivalentes los iones metálicos que pueden actuar como núcleos de agregación de estructuras liposómicas, o como catalizadores para reacciones de oxidación.
5. agentes de hidratación, capaces de incrementar la actividad específica del sistema liposómico tal como, por ejemplo, alcoholes, glicoles polihidroxilatados, mucopolisacáridos, y similares;

6. agentes de mucoadhesivos y de termoviscosidad, tal como, por ejemplo, polioxietileno, polímero de polioxipropileno, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (conocidos por el nombre comercial de Lutrol F127);
7. descongestionantes tal como extractos secos, acuosos, hidroalcohólicos, o hidroglicólicos de camomila, malva (malvácea), altea (malvavisco) y similares;
8. agentes cicatrizantes, tal como extractos de *Triticum vulgare*, *Centella asiatica*, ácido hialurónico o derivados, y similares;
9. agentes desinfectantes o antibacterianos, tal como ésteres de ácidos parahidroxibenzoicos, ácido benzoico y sus ésteres, ácido sórbico y sus sales, ácido deshidroacético y sus sales, antimicóticos tal como, por ejemplo, Nistatina, Natamicina, Amfotericina, Candicidina, Mepartricina, Miconazol, Econazol, Tioconazol, Ciclopirox y sus sales; antibióticos tal como, por ejemplo, Cloramfenicol, Metronidazol, Nifuratel, Carfecilina, Oxitetraciclina, Clindamicina, Pentamicina, etc.; anti-inflamatorios tal como, por ejemplo, Diclofenaco, Ibuprofeno, Naproxeno, Flunoxaprofeno, Bencidamina, etc; probióticos tal como, por ejemplo, *Lactobacillus fermentum*, etc.; acidificantes tal como, por ejemplo, ácido láctico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido pirrolidona-ácido carboxílico, etc.; humectantes tal como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, poliglicoles, etc.;
10. cualesquier otros excipientes, tal como perfumes y esencias, colorantes, y similares;
11. agua.

Las composiciones y el uso de la presente invención se describen más claramente en, aunque no limitado a, los siguientes ejemplos.

### EJEMPLO 1

Una formulación en forma de gel se prepara con la siguiente composición en p.b.w.%:

lúpulo T.M. (p.b.w.) 1%

propilenglicol 13% (p.b.w.)

Carbopol\* 980 0.75%

lecitina de soya 0.8%

colesterol 0.20%

acetato de vitamina E 0.02%

hialuronato de sodio 0.05%

metil 4-hidroxibenzoato de sodio 0.36%

propilparabeno sodio 0.04%

imidazolidinilurea 0.20%

EDTA bisodio 0.10%

trietanolamina 0.2% (p.b.w.)

agua purificada U. P. q.d.s. al 100%

\*El término "Carbopol" está destinado a significar homopolímeros de ácido acrílico reticulado con poliéter polialqueno.

**a)** los siguientes ingredientes se disuelven: metil 4-hidroxibenzoato de sodio 0.36% - propilparabeno sodio 0.04% - imidazolidinilurea 0.20% - EDTA bisodio 0.10% - hialuronato de sodio 0.05% en agua purificada U. P. al 55% (p.b.w.)

17

b) los siguientes ingredientes se disuelven: acetato de vitamina E 0.02% - lecitina de soya 0.8% - colesterol 0.20% en alcohol etílico 5% (p.b.w.)

c) a) y b) se combinan, y después de breve agitación se remueve el etanol bajo presión reducida para obtener la composición de liposoma. Se agregan propilenglicol 13% (p.b.w.) lúpulo T.M. (p.b.w.) 1%.

d) Carbopol 980 0.75% se dispersa en agua purificada U.P. 23.28%; y se agrega trietanolamina 0.2% (p.b.w.) para obtener la gelación del polímero.

e) d) y c) se combinan, se agita la mezcla para completar la homogeneidad.

## EJEMPLO 2

Una formulación en la forma de una crema de gel se prepara con la siguiente composición en p.b.w.%:

lúpulo T.M. (p.b.w.) 1%

propilenglicol 13% (p.b.w.)

Carbopol 980 0.75%

lecitina de soya 0.8%

colesterol 0.20%

acetato de vitamina E 0.02%

hialuronato de sodio 0.025%

metil 4-hidroxibenzoato de sodio 0.36%

propilparebeno sodio 0.04%

imidazolidinilurea 0.20%

EDTA bisodio 0.10%

trietanolamina 0.2% (p.b.w.)

agua purificada U.P. q.d.s. al 100%

El procedimiento es como en Ejemplo 1

### EJEMPLO 3

Una formulación se prepara en la forma de una crema fluida con la siguiente composición en p.b.w.%:

lúpulo T.M. (p.b.w.) 1%

propilenglicol 13% (p.b.w.)

Carbopol 980 0.75%

lecitina de soya 0.64 %

colesterol 0.16%

acetato de vitamina E 0.02%

hialuronato de sodio 0.025%

metil 4-hidroxibenzoato de sodio 0.36%

propil parabeno sodio 0.04%

imidazolidinilurea 0.20%

EDTA bisodio 0.10%

trietanolamina 0.2% (p.b.w.)

agua purificada U.P. q.d.s. al 100%

El procedimiento es como en Ejemplo 1.

#### EJEMPLO 4

Un gel basado en el extracto de lúpulo formulado como en el Ejemplo 1 se estudia en diez mujeres postmenopáusicas, de edades entre 45 y 70, que tienen síntomas objetivos y subjetivos de atrofia urogenital. El gel se aplica a la genitalia externa de las 10 mujeres en la dosis de 1-2 g por día durante 30 días.

Durante dos visitas, se hacen evaluaciones de control y de línea base de la eficacia en los síntomas objetivos vulvo-vaginales (edema, eritema, chorreaduras, atrofia genital). Los síntomas urogenitales subjetivos (prurito y sensación de ardor) se evalúan diariamente por los sujetos y se ingresan en un diario. Las evaluaciones se hacen todas de acuerdo con una escala semicuantitativa de 1 (ausente de síntoma) a 4 (máxima severidad del síntoma).

Los resultados confirman la reducción de la frecuencia y la intensidad de todos los síntomas y un buen perfil de seguridad.

#### EJEMPLO 5

Una formulación en gel preparada como en el Ejemplo 1 se estudia en 100 mujeres adultas afectadas por sequedad vaginal y otros trastornos correlacionados con atrofia genital. Cada mujer aplica profundamente el producto en la vagina, por medio de una cánula, en una proporción de 2.5 g de gel por día durante una semana, seguido por 2 aplicaciones por semana durante otras 11 semanas. El parámetro principal de eficacia consiste de la evaluación de la sequedad vaginal evaluada por medio de una escala análoga visual (VAS). Los segundos parámetros comprenden la evaluación de todos los otros síntomas

objetivos y subjetivos asociados (prurito, sensación de ardor, dispareunia, inflamación vaginal/edema y erupciones) evaluada por medio de una escala de 4 puntos, y también la presencia de abrasiones vaginales y disepitelialización.

Los resultados se muestran en las Figuras 1 - 3.

Los resultados muestran un efecto marcada del producto estudiado sobre la vaginal resequedad, y sobre otros síntomas, que se reducen en una forma estadísticamente significativa a partir de la primera semana de tratamiento, sin exhibir efectos colaterales indeseados.

## **REIVINDICACIONES MODIFICADAS**

1. Composición caracterizada por un contenido de lúpulo entre 0.1 y 15% en peso, con respecto al peso de la formulación, un excipiente liposomal, compuesto por uno o más fosfolípidos, esfingolípidos, glicolípidos, proteolípidos y una fase acuosa, entre 0.01 y 15% en peso; homopolímeros de ácido acrílico reticulado con un polialquénil poliéter, agentes de hidratación seleccionados de entre alcoholes, glicoles polihidroxilados, mucopolisacáridos, ácido láctico o sus sales, ácido 2-pirrolidona-carboxílico o sus sales, aceites vegetales o minerales y siliconas.
2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el lúpulo está en su forma de extracto que se selecciona dentro de Tintura Madre, extracto hidroalcohólico de la planta fresca y/ o macerado hidroalcohólico de la planta fresca.
3. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido de lúpulo está entre 0.5 y 5% en peso, con respecto al peso de la formulación.
4. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque contiene por lo menos un excipiente farmacológicamente aceptable, en donde el contenido de dicho excipiente está entre 0.01 y 15% en peso, con respecto al peso de la formulación.
5. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 3 y 4, en donde el contenido de dicho excipiente está entre 0.1 y 10% en peso, con respecto al peso de la formulación.
6. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 3 y 4, en donde el contenido de dicho excipiente está entre 0.5 y 5% en peso, con respecto al peso de la formulación.
7. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha formulación contiene uno o más constituyentes seleccionados de entre: colesterol y sus ésteres, agentes de ionización seleccionados entre diacetilfosfato, ácido fosfolipídico, fosfatidil-serina, fosfatidil-etanolamina; antioxidantes seleccionados entre tocoferoles y sus ésteres, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, betacaroteno, ácido ascórbico y derivados; agentes de quelación; agentes de hidratación; agentes de termoviscosidad seleccionados

entre polioxietileno, polímero de polioxipropileno, copolímeros de bloque de de polioxietileno-polioxipropileno (Lutrol F127); descongestionantes seleccionados entre extractos secos , acuosos, hidroalcohólicos o hidroglicólicos de camomila, malva, altea y similares; agentes desinfectantes y/o antibacterianos seleccionados entre ésteres de ácidos parahidroxibenzoicos, ácido benzoico y sus ésteres, ácido sórbico y sus sales, ácido deshidroacético y sales, antibióticos como cloranfenicol, metrodinazol entre otros, antimicóticos como nistanina, natanicina entre otros, antiinflamatorios como diclofenaco, ibuprofeno, napoxeno entre otros, probióticos como *lactobacillus fermentum* ; perfumes, esencias y/ o colorantes.

8. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque contiene por lo menos un polímero seleccionado entre homopolímeros de ácido acrílico reticulado con poliéter polialqueno, un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, celulosa o derivados acrílicos, alginatos, colágeno, ácido hialurónico o sus derivados, chitosan o sus derivados.
9. Composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho polímero tiene un efecto termoviscoso.
10. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha formulación contiene etanol y/o otros disolventes farmacológicamente aceptados.