



CSA220148

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

QF

INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-77415

54. TÍTULO

COMPOSICIONES PARA USO VAGINAL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

POLLHEM S.A.

DOMICILIO

LUXEMBURGO, LUX. EMBURGO

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C.438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-077415- -00000-0000

Fecha: 2008-07-25 16:02:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre: **POLICHEM S.A.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Luxemburgo .Dirección: 50 Val Fleuri,
1526 Luxemburgo,
LuxemburgoDomicilio: Luxemburgo,
Luxemburgo**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____**3****REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929**4****INVENTOR (ES)
(72)****1. Michele DI SCHIENA**
Via Corte Dell'Arsenale 5/e,
20087 Robecco Sul Naviglio,
Italia**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/069643Fecha: 13 de diciembre de 2006Publicación Internacional No. WO 2007/085327 A1Fecha: 2 de agosto de 2007**6****Título (54)****COMPOSICIONES PARA USO VAGINAL****7****Clasificación Internacional (51) A61K 036/185****8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

IT

(32) Fecha

25 de enero de 2006

(31) Número de Solicitud

MI2006A000122**9****Comprobante de pago No.: 08-58.101****Fecha: 21 de julio de 2008**

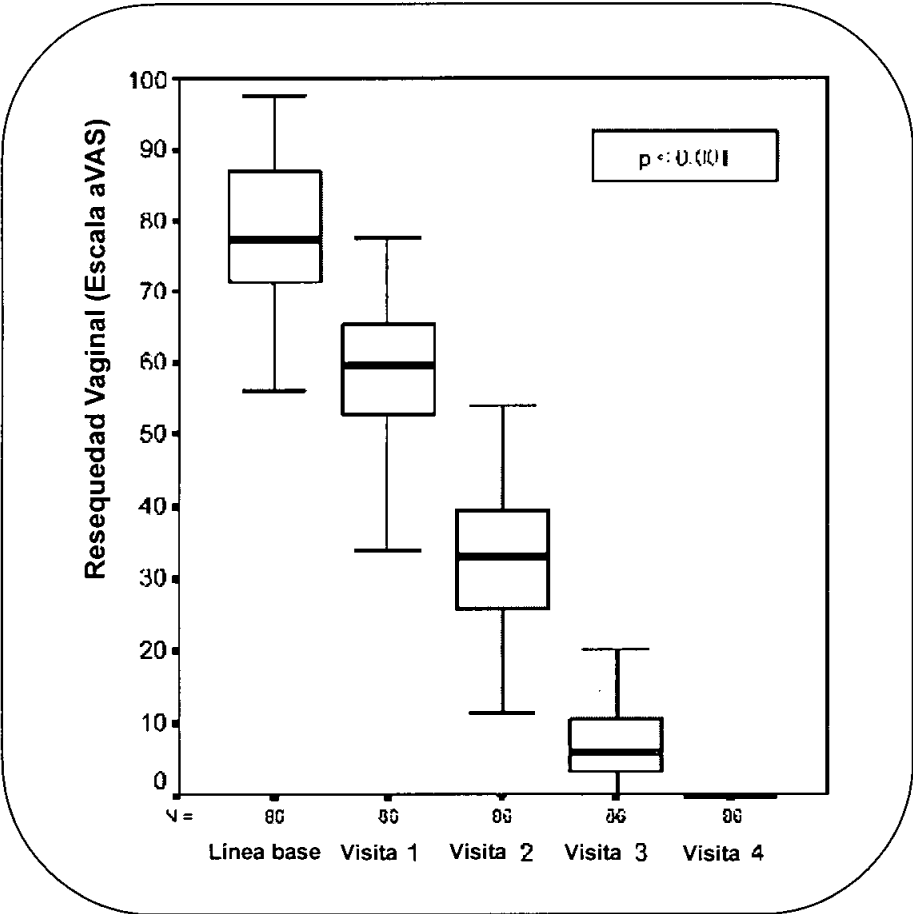
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/085327 A1

Descripción:

Páginas 11 en el idioma original

Páginas 13 en español

Reivindicaciones: Número (s) 19

Figuras: Número (s) 3

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 August 2007 (02.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/085327 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 36/185 (2006.01) A61P 15/02 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/069643

(22) International Filing Date:
13 December 2006 (13.12.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
MI2006A000122 25 January 2006 (25.01.2006) IT

(71) Applicant (for all designated States except US):
POLICHEM S.A. [LU/LU]; 50 Val Fleuri, L-1526
Luxembourg (LU).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): DI SCHIENA,
Michele [IT/IT]; Via Corte Dell'Arsenale 5/e, I-20087
Robecco Sul Naviglio (IT).

(74) Agents: PISTOLESI, Roberto et al.; Via Turati 32,
I-20121 Milano (IT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

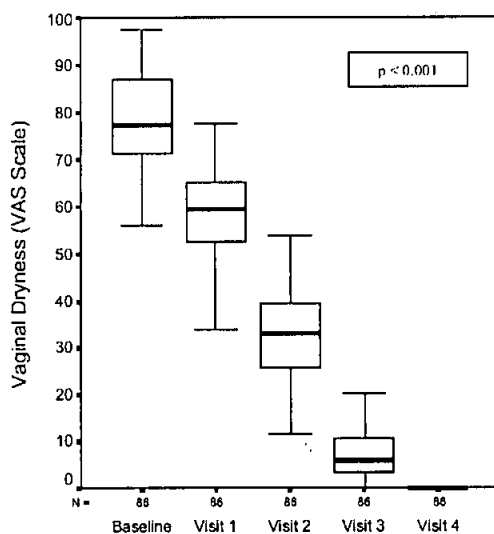
Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMPOSITIONS FOR VAGINAL USE

Vaginal dryness (visual analog scale, VAS) in post-menopausal women treated with the product in a study for 12 weeks. (Visit 1= 8 days; Visit 2= 28 days; Visit 3= 56 days; Visit 4= 84 days)



(57) Abstract: The subject of the invention is compositions for vaginal use containing lupulus (*Humulus lupulus*) and an excipient base suitable for application in the vaginal and/or vulvar region, for the treatment of vaginal dryness (atrophic vaginitis) and of the disorders correlated thereto, pruritus, burning sensation, dryness, dyspareunia; they are also particularly useful for delaying and attenuating the changes in the physiological trophism of the vulvar and vaginal tissue and mucosa.

WO 2007/085327 A1

Title**Compositions for vaginal use**

Description

The subject of the invention is compositions for vaginal use containing lupulus (*Humulus lupulus*) as an active ingredient, for the preparation of a medicinal speciality, or of a medical device, or of a cosmetic, or of a sanitary product, for application to the vaginal and/or vulvar region, useful for the treatment of vaginal dryness (atrophic vaginitis) and of the disorders correlated thereto, pruritus, burning sensation, dryness, dyspareunia; they are further particularly useful for delaying and attenuating the changes in the physiological trophism of the vulvar and vaginal tissue and mucosa.

Vaginal dryness (atrophic vaginitis) may arise from various causes, including pathological causes, but it is more often a paraphysiological condition very common in the menopause, caused by the gradual reduction of the oestrogens circulating in the blood (hypoestrogenaemia); this physiological reduction of the oestrogens involves the reduction of cellular glycogen and the consequent alteration of the vaginal pH and of the saprophyte bacterial flora.

This condition involves characteristic symptoms affecting the genital tissues and mucosa such as, for example, burning sensation, irritation, dryness; it may further evolve into actual pathologies such as, for example, mycotic infections (*Candida*); vaginal dryness may further render sexual relations particularly difficult (dyspareunia).

It is therefore obvious that vaginal dryness may have a negative effect on the quality of a woman's life from the physical, emotional and psychological point of view.

Therapy with synthesised oestrogens (e.g. promestriene) by the topical route, is known in the art for the treatment of atrophic vaginitis, but its use is not devoid of undesirable side effects, even serious ones such as, for example, water retention and the stimulation of tumoral receptors such as, for example, the mammary tumour receptor.

Moreover, the synthesised oestrogens are prohibited for cosmetic or in any case non-pharmaceutical use precisely because of the severe side effects.

Lupulus is a plant widely distributed in nature, its best known use being for the production of beer, to which it imparts the classic bitter flavour.

The phytocomplex of the plant contains fluoroglucinic compounds: 3-isopentenylfluoroisovalerophenone, humulone, adhumulone, cohumulone, lupulone, colupulone, adlupulone; flavonoids and chalcones: 6-isopentenylnaringenine, xanthohumol, isoxanthohumol, quercetin, kaemferol and glucosides; essential oil containing: alpha-cariophyllene, mircene, beta-cariophyllene, farnesene, linalool, 2-methylbut-3-ene-2-ol, 3-methylbut-2-ene-1-al, 2,3,5-trithiohexane, 2-methylpropanoic acid, etc.; polyphenols (M. Rossi - Mother Tinctures in phytotherapy - Studio Editions).

The phytocomplex of the plant is characterised by interesting, distinctive properties such as, for example: it inhibits the growth of bacteria and fungi (3-isopentenylfluoroisovalerophenone, bitter acids etc.); it has a protective effect on the blood capillaries (polyphenols, etc.); has antiandrogenic properties (M. Rossi, *loc.cit.*); it stimulates, revitalises and normalises the tone and turgidity of the skin and of the cutaneous adnexa (phytosterols, etc.).

In phytotherapy, lupulus and its extracts are used orally in sleep disorders and in spasmophilias, in particular in the menopause; it is used topically in mycotic dermatitis.

5 Also in the cosmetic field it is known to use lupulus and its extracts as a phytocosmetic functional substance having a stimulating, tonic or restorative action (G. Proserpio, E. Bardi, A.M. Massera - Cosmetic Index - Sinerga Ed.).

10 Surprisingly, an extract of lupulus applied locally to the vaginal region has proved efficacious in reducing vaginal dryness and the disorders correlated to atrophic vaginitis, such as pruritus, burning sensation, vaginal inflammation or oedema, and dyspareunia.

15 The extracts of lupulus such as, for example, the dry extract, the soft extract, the fluid extract, the glycolic extract, etc. are generally obtained by using the dried plant which is subjected to extraction with suitable solvents (e.g. water, ethanol, glycerol, 20 propylene glycol, etc.) by the use of heat; also the removal of the extraction solvent, when required (dry extract, soft extract, etc.) is carried out using heat.

It is clear that these extracts, both through the particular form of the plant material used (dried plant) 25 and through the use of heat during the production process, undergo more or less marked changes - denaturing.

The Mother Tincture (T.M.) is the extract obtained by definition, from the fresh plant, grown in its natural 30 habitat and gathered in its balsamic period, as rigorously defined by the Ph. Fr. VII (F.Bettiol - Manual of galenic preparations - New Techniques, ed. 1996).

The extraction process is conducted at ambient temperature and the extraction procedure is well defined

by the precise indications listed in the cited French Pharmacopoeia or in the German homeopathic pharmacopoeia (*Homeopatische ArzneiBuch 1.3 Nachtrag-H.A.B. 1.3*).

For example, the T.M. is obtained by using the fresh cones (strobili), gathered in September-October; these are sieved to obtain lupoline, which is macerated with continuous stirring in a hydroalcoholic solution of a strength suitable for obtaining a final proof of 60°; maceration continues for 3 weeks, at the end of which filtration takes place; the liquid obtained is the T.M. (M.Rossi, *loc.cit.*).

It is clear that the phytocomplex present in the T.M. is that which maintains to the greatest extent the distinctive characteristics present in the fresh plant.

The compositions of the present invention are therefore particularly useful for the treatment of the manifestations of altered trophism of the mucosa and the tissue of the vagina and the vulva.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

The subject of the present invention is the use of lupulus for the preparation of formulations for the treatment of manifestations of altered trophism of the mucosa and tissue of the vagina and the vulva.

In particular, the subject of the present invention is represented by the use of lupulus for the treatment of vaginal dryness, and of the associated disorders, such as burning sensation, pruritus, inflammation, oedema, or dyspareunia.

Preparations of lupulus, preferably semi-solid or liquid, in the form of a cream, gel, ointment, foam or vaginal wash, having a lupulus content of from 0.05 to 25 p.b.w.%, more preferably from 0.1 to 15 p.b.w.%, and even more preferably from 0.5 to 5 p.b.w.%, are efficacious for application in the vaginal and/or vulvar region, for

the treatment of manifestations of altered trophism of the vaginal mucosa and of the external genitalia, such as dryness, burning sensation, pruritus, inflammation, oedema or dyspareunia.

5 Solid preparations of lupulus, in the shape of ovules, plugs, vaginal compresses, having a lupulus content of from 1 to 200 mg per unit dose, more preferably from 5 to 100 mg per unit dose, and even more preferably from 10 to 50 mg per unit dose, are
10 efficacious for application to the vaginal region, for the treatment of the manifestations of altered trophism of the vaginal mucosa, such as vaginal dryness, burning sensation, pruritus, inflammation, oedema or dyspareunia.

 The pharmaceutical compositions are prepared
15 according to conventional techniques, using compatible excipients and pharmaceutically acceptable carriers, and may contain in association other active ingredients with complementary or in any case useful activity. Examples of these compositions prepared according to the present
20 invention comprise: creams, ointments, gels, foams, washes, solutions, emulsions or suspensions, for application to the vaginal region or the external genitalia; in addition, compresses, plugs, capsules or ovules for vaginal application; forms suitable for
25 delayed or protracted dissolution and for extended release of the active ingredient.

 More precisely, the compositions prepared according to the following invention may comprise an excipient base, preferably liposomal, characterised by distinctive
30 properties such as, for example, high moisturising activity and marked lubricating action which heighten and synergise the distinctive properties of the lupulus and of its extracts, in particular the distinctive properties of the T.M. Said excipient is normally present in an

amount of between 0.01 and 15 p.b.w.%, preferably between 0.1 and 10 p.b.w.%, and even more preferably between 0.5 and 5 p.b.w.%.

The formulations of the invention which comprise a liposomal excipient base are prepared by dispersing one or more phospholipidic, sphingolipidic, glycolipidic or proteolipidic substances together with extracts of lupulus in a solvent or in an aqueous mixture of solvents. The substances cited have a liposomal transport structure plastic function, by virtue of their natural capacity for forming a double layer when hydrated.

The liposomal suspensions according to the invention may further contain, to make up to 100%, one or more of the following compounds:

1. agents modulating the gel/liquid transition temperature, such as cholesterol or its esters typical of any phospholipid;
2. ionised substances which, at the pH of the preparation, are partially or totally dissociated, therefore they act as ions capable of conferring on the liposomal surface a nett positive or negative charge. Examples of these substances are diacetylphosphate, phospholipidic acid, phosphatidyl-serine, phosphatidyl-ethanolamine, stearylamine, cardiolipine;
3. antioxidants capable of inhibiting the peroxidation of the double bonds in the fatty acids, contained in the lipidic substances. Examples of these substances are tocopherols and their esters, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluene and beta-carotene, ascorbic acid and its derivatives;
4. chelating agents, capable of complexing with multivalent bonds the metal ions which may act as

aggregation nuclei of liposomal structures, or as catalysts for oxidative reactions;

5. hydrating agents, capable of increasing the specific activity of the liposomal system such as, for example, 5 alcohols, polyhydroxylated glycols, mucopolysaccharides, and the like;

6. thermoviscosising and mucoadhesive agents, such as, for example, polyoxyethylene, polyoxypropylene polymer, polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers (known 10 by the commercial name of Lutrol F127);

7. decongestants such as the dry, aqueous, hydroalcoholic or hydroglycolic extracts of camomile, malva (mallow), althea (marshmallow) and the like;

8. cicatrising agents, such as extracts of *Triticum* 15 *vulgare*, *Centella asiatica*, hyaluronic acid or derivatives, and the like;

9. disinfectant or antibacterial agents, such as the esters of parahydroxybenzoic acids, benzoic acid and its esters, sorbic acid and its salts, dehydroacetic acid and 20 its salts, antimycotics such as, for example, Nystatin, Natamycin, Amphotericin, Candicidine, Mepartricine, Miconazole, Econazole, Tioconazole, Cyclopirox and their salts; antibiotics such as, for example, Chloramphenicol, Metronidazole, Nifuratel, Carphacillin, Oxytetracycline, 25 Clindamycin, Pentamycin, etc.; anti-inflammatories such as, for example, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Flunoxaprofen, Benzydamine, etc; probiotics such as, for example, *Lactobacillus fermentum*, etc.; acidifiers such as, for example, lactic acid, acetic acid, ascorbic acid, 30 pyrrolidone-carboxylic acid, etc; humectants such as, for example, glycerol, propylene glycol, polyglycols, etc.;

10. any other excipients, such as perfumes and essences, colorants, and the like;

11. water.

12

The compositions and the use of the present invention are described more clearly in, although not limited to, the following examples.

EXAMPLE 1

5 A formulation in gel form is prepared with the following composition in p.b.w.%:

lupulus T.M. (p.b.w.) 1%

propylene glycol 13% (p.b.w.)

Carbopol* 980 0.75%

10 soya lecithin 0.8%

cholesterol 0.20%

vitamin E acetate 0.02%

sodium hyaluronate 0.05%

sodium nipagin 0.36%

15 sodium nipasol 0.04%

imidazolidinilurea 0.20%

bisodium EDTA 0.10%

triethanolamine 0.2% (p.b.w.)

purified water U.P. q.d.s. to 100%

20 * The term "Carbopol" is intended to mean homopolymers of acrylic acid crosslinked with polyalkenyl polyether.

a) the following ingredients are dissolved: sodium nipagin 0.36% - sodium nipasol 0.04% - imidazolidinilurea 0.20% - bisodium EDTA 0.10% - sodium hyaluronate 0.05% in
25 purified water U.P. 55% (p.b.w.)

b) the following ingredients are dissolved: vitamin E acetate 0.02% - soya lecithin 0.8% - cholesterol 0.20% in ethyl alcohol 5% (p.b.w.)

c) a) and b) are combined, and after brief agitation the
30 ethanol is removed under reduced pressure to obtain the liposome composition. Propylene glycol 13% (p.b.w.) - lupulus T.M. (p.b.w.) 1% are added

13
d) Carbopol 980 0.75% is dispersed in purified water U.P. 23.28%; and triethanolamine 0.2% (p.b.w.) is added to obtain the gelling of the polymer.

e) d) and c) are combined, agitating the mixture to
5 complete homogeneity

EXAMPLE 2

A formulation in the form of a gel cream is prepared with the following composition in p.b.w.%:

lupulus T.M. (p.b.w.) 1%
10 propylene glycol 13% (p.b.w.)
Carbopol 980 0.75%
soya lecithin 0.8%
cholesterol 0.20%
vitamin E acetate 0.02%
15 sodium hyaluronate 0.025%
sodium nipagin 0.36%
sodium nipasol 0.04%
imidazolidinilurea 0.20%
bisodium EDTA 0.10%
20 triethanolamine 0.2% (p.b.w.)
purified water U.P. q.d.s. to 100%
The procedure is as in Example 1

EXAMPLE 3

A formulation is prepared in the form of a fluid cream
25 with the following composition in p.b.w.%:

lupulus T.M. (p.b.w.) 1%
propylene glycol 13% (p.b.w.)
Carbopol 980 0.75%
soya lecithin 0.64%
30 cholesterol 0.16%
vitamin E acetate 0.02%
sodium hyaluronate 0.025%
sodium nipagin 0.36%
sodium nipasol 0.04%

imidazolidinilurea 0.20%
bisodium EDTA 0.10%
triethanolamine 0.2% (p.b.w.)
purified water U.P. q.d.s. to 100%

5 The procedure is as in Example 1

EXAMPLE 4

A gel based on extract of lupulus formulated as in Example 1 was studied in 10 post-menopausal women, aged between 45 and 70, having objective and subjective
10 symptoms of urogenital atrophy. The gel was applied to the external genitalia of the 10 women at the dose of 1-2 g per day for 30 days.

During two visits, baseline and control, evaluations were made of the efficacy on the vulvo-vaginal objective
15 symptoms (oedema, erythema, leakages, genital atrophy). The subjective urogenital symptoms (pruritus and burning sensation) were evaluated daily by the subjects and entered in a diary. The evaluations were all made according to a semi-quantitative scale from 1 (symptom
20 absent) to 4 (maximum severity of the symptom).

The results confirmed the reduction of the frequency and the intensity of all the symptoms and a good safety profile.

EXAMPLE 5

25 A gel formulation prepared as in Example 1 was studied in 100 adult women affected by vaginal dryness and other disorders correlated to genital atrophy. Each woman applied the product deeply in the vagina, by means of a cannula, at a rate of 2.5 g of gel per day for one
30 week, followed by 2 applications per week for another 11 weeks. The primary parameter of efficacy consisted of the evaluation of vaginal dryness evaluated by means of a visual analog scale (VAS). The secondary parameters comprised the evaluation of all the other objective and

subjective associated symptoms (pruritus, burning
sensation, dyspareunia, vaginal inflammation/oedema and
eruptions) evaluated by means of a 4-point scale, and
also the presence of vaginal abrasions and
5 disepithelialisation.

The results are shown in Figures 1 - 3.

The results show a marked effect of the product
studied both on vaginal dryness, and on the other
symptoms, which were reduced in a statistically
10 significant manner starting from the first week of
treatment, without exhibiting undesirable side effects.

C L A I M S

1. The use of lupulus for the preparation of a formulation for the treatment of atrophic vulvo-vaginitis and/or vaginal dryness and/or disorders correlated thereto.

2. The use according to claim 1, wherein said correlated disorders are selected from among: pruritus, burning sensation, dryness, changes in the trophism of the vulvar and/or vaginal tissue and/or mucosa.

3. The use according to any one of the preceding claims, wherein the lupulus is used in the form of an extract.

4. The use according to claim 3, wherein said extract is selected from among Mother Tincture, hydroalcoholic extract of the fresh plant and/or hydroalcoholic macerate of the fresh plant.

5. The use according to any one of the preceding claims, wherein the lupulus content is between 0.05 and 25% by weight, with respect to the weight of the formulation.

6. The use according to any one of the preceding claims, wherein the lupulus content is between 0.1 and 15% by weight, with respect to the weight of the formulation.

7. The use according to any one of the preceding claims, wherein the lupulus content is between 0.5 and 5% by weight, with respect to the weight of the formulation.

8. The use according to any one of the preceding claims, wherein said formulation is for topical use.

9. The use according to claim 8, wherein said formulation is in the form of a cream, gel, wash, ointment, foam, solution, emulsion or suspension.

10. The use according to any one of the preceding claims, wherein said formulation contains at least one pharmacologically acceptable excipient.

11. The use according to claim 10, wherein said
5 excipient is a liposomal excipient.

12. The use according to claim 11, wherein said liposomal excipient is composed of one or more phospholipids, sphingolipids, glycolipids, proteolipids and an aqueous phase.

10 13. The use according to claims 10-13, wherein the content of said excipient is between 0.01 and 15% by weight, with respect to the weight of the formulation.

14. The use according to claims 10-13, wherein the content of said excipient is between 0.1 and 10% by
15 weight, with respect to the weight of the formulation.

15. The use according to claims 10-13, wherein the content of said excipient is between 0.5 and 5% by weight, with respect to the weight of the formulation.

16. The use according to any one of the preceding
20 claims, wherein said formulation contains one or more constituents selected from among: cholesterol and its esters; ionising agents; antioxidants; chelating agents; hydrating agents; thermoviscosizing agents; decongestants; disinfectants and/or antibacterial agents;
25 perfumes, essences and/or colorants.

17. The use according to any one of the preceding claims, wherein said formulation contains at least one polymer.

18. The use according to claim 17, wherein said
30 polymer has a thermoviscosizing effect.

19. The use according to claim 18, wherein said polymer is selected from among homopolymers of acrylic acid crosslinked with polyalkenyl polyether, a polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymer,

cellulose or acrylic derivatives, alginates, collagen, hyaluronic acid or its derivatives, chitosan or its derivatives.

20. The use according to any one of the preceding
5 claims, wherein said formulation contains hydrating agents selected from among alcohols, polyhydroxylated glycols, mucopolysaccharides, lactic acid or its salts, 2-pyrrolidone-carboxylic acid or its salts, vegetable or mineral oils, silicones and derivatives.

10 21. The use according to any one of the preceding claims, wherein said formulation contains ethanol and/or other pharmacologically acceptable solvents.

Figure 1. Vaginal dryness (visual analog scale, VAS) in post-menopausal women treated with the product in a study for 12 weeks. (Visit 1= 8 days; Visit 2= 28 days; Visit 3= 56 days; Visit 4= 84 days)

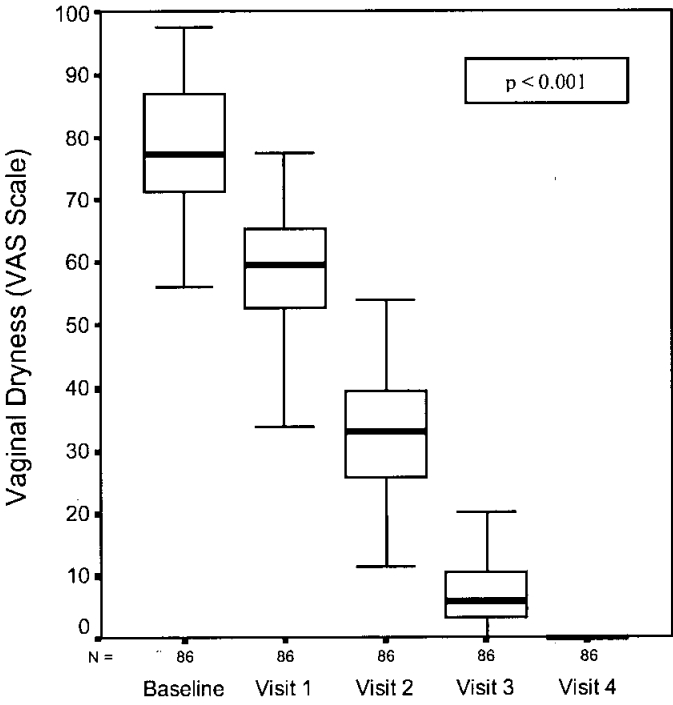


Figure 2. Subjective symptoms in post-menopausal women treated with the product in a study for 12 weeks. (Visit 1= 8 days; Visit 2= 28 days; Visit 3= 56 days; Visit 4= 84 days)
A: number of patients per severity of the symptom; B-D: average severity $\pm$ 2 SD.

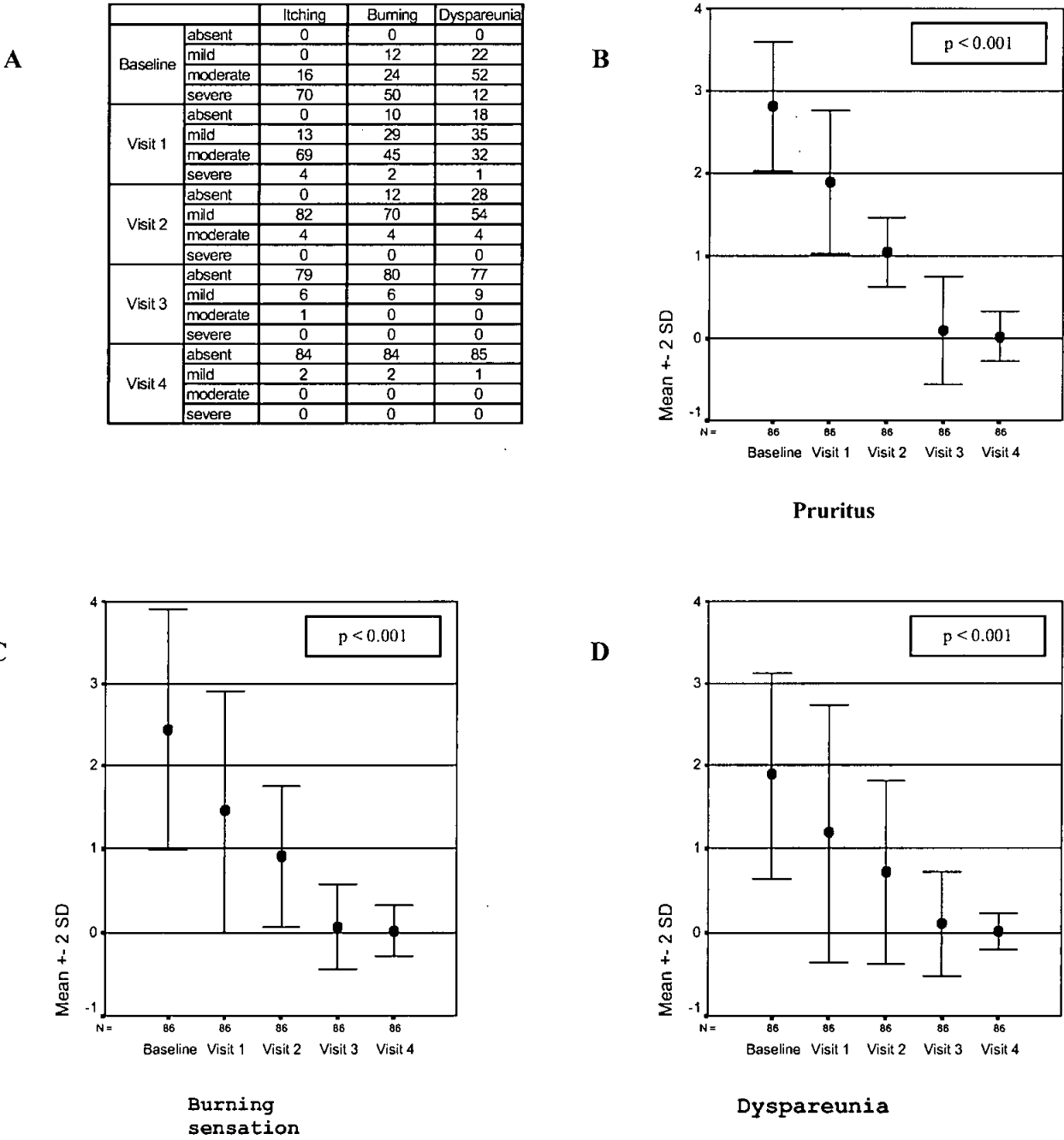
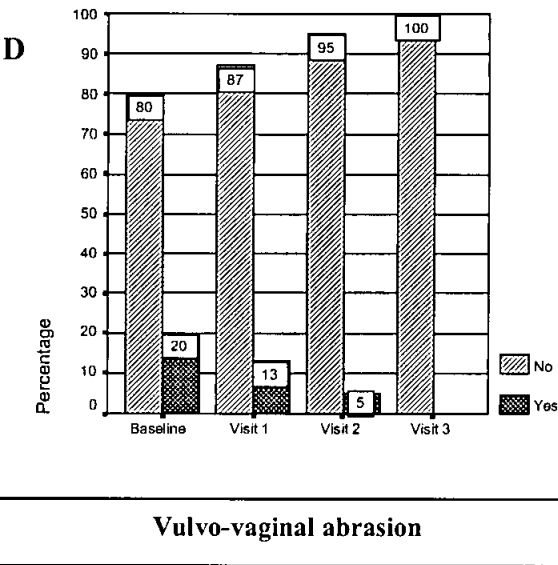
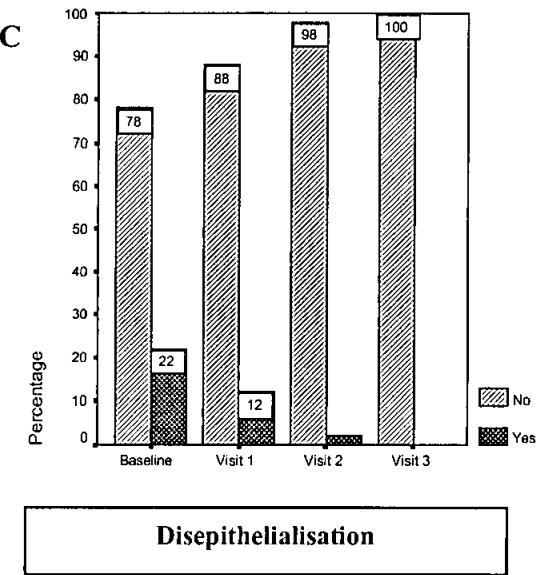
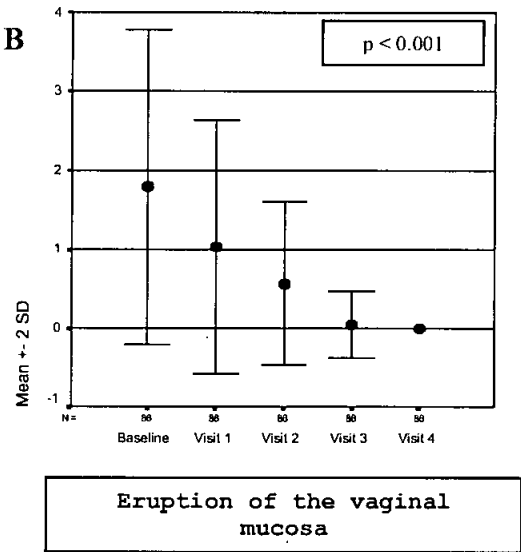
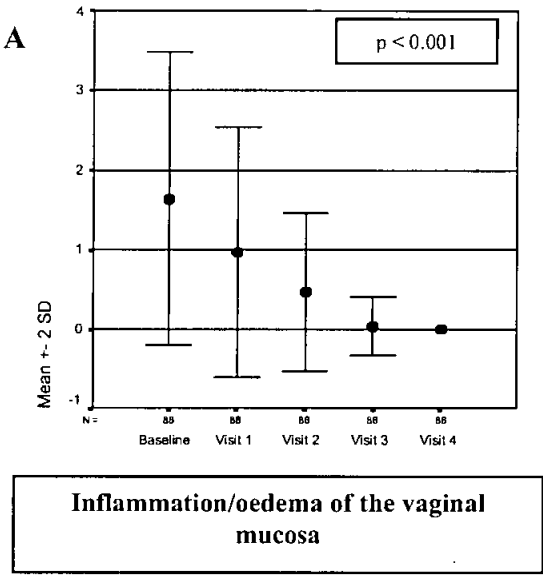


Figure 3. Objective examination in post-menopausal women treated with the product in a study for 12 weeks. (Visit 1= 8 days; Visit 2= 28 days; Visit 3= 56 days; Visit 4= 84 days) A-B: average severity $\pm$ 2 SD. C-D: number of patients per presence of the symptom.



COMPOSICIONES PARA USO VAGINAL

DESCRIPCIÓN

5 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

10 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,

15 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.

20

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

25 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.

5 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.

10

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.

15 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-
20 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-
25 metilpropanoico, etc.; polifenoles (M. Rossi Mother Tinctures in fitotherapy - Studio Editions).

24

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
5 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
10 de sueño y en espasmofalias, 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,
15 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
20 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,
25 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.

28

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.

5

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).

10

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*).

15

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.*).

20

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.

25

28

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

5 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.

10

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

15

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 sequedad, sensación de ardor, prurito, inflamación, edema o dispareunia.

20

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

25

VS

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.

5 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

10 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.

15

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

20 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.%.

25

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.

5 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
10 colesterol o sus ésteres típicos de cualquier fosfolípido;

2. sustancias ionizadas que, en el pH de la preparación son parcialmente o totalmente dissociadas, por lo tanto ellas actúan como iones capaces de conferir sobre la superficie liposómica una carga positiva o negativa neta. Ejemplos de
15 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
20 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
25 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 polihidroxi-
latados, mucopolisacáridos, y similares;
- 5 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
10 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;
- 15 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, Natanicina, Amfotericina, Candicidina, Mepartricina, Miconazol, Econazol, Tioconazol, Ciclopirox y sus sales; antibióticos tal como, por ejemplo,
20 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,
25 etc.; humectantes tal como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, poliglicoles, etc.;

10. cualesquier otros excipientes, tal como perfumes y esencias, colorantes, y similares;

11. agua.

5

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

EJEMPLO 1

10

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.)

15 Carbopol* 980 0.75%

lecitina de soya 0.8%

colesterol 0.20%

acetato de vitamina E 0.02%

hialuronato de sodio 0.05%

20 nipagina de sodio 0.36%

nipasol sodio 0.04%

imidazolidinilurea 0.20%

EDTA bisodio 0.10%

trietanolamina 0.2% (p.b.w.)

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

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

a) los siguientes ingredientes se disuelven: nipagina de sodio 0.36% - nipasol
5 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.)

b) los siguientes ingredientes se disuelven: acetato de vitamina E 0.02% -
10 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%.

15 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.

20 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%

25 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%

nipagina de sodio 0.36%

5 nipasol 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%

10

El procedimiento es como en Ejemplo 1

EJEMPLO 3

15 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%

20 lecitina de soya 0.64 %

colesterol 0.16%

acetato de vitamina E 0.02%

hialuronato de sodio 0.025%

nipagina de sodio 0.36%

25 nipasol 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.

5

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
10 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, correaduras,
15 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 de hacen todas de acuerdo con una escala semicuantitativa de 1 (ausente de síntoma) a 4 (máxima severidad del síntoma).

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

EJEMPLO 5

25 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 resequedad vaginal evaluada por medio de una escala análoga visual (VAS). Los
5 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.

10 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 primer semana de tratamiento, sin
15 exhibir efectos colaterales indeseados.

REIVINDICACIONES

1. El uso del lúpulo para la preparación de una formulación para el tratamiento de resequedad vaginal y/o vulvo-vaginitis atrófica y/o trastornos correlacionados con esta.
5
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichos trastornos correlacionados se seleccionan de entre: prurito, sensación de ardor, resequedad, cambios en el trofismo del tejido vulvar y/ o vaginal y/ o mucosa.
10
3. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde el lúpulo se utiliza en la forma de un extracto.
- 15 4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho extracto se selecciona dentro de Tintura Madre, extracto hidroalcohólico de la planta fresca y/ o macerado hidroalcohólico de la planta fresca.
5. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido de lúpulo está entre 0.05 y 25% en peso, con respecto al peso de la formulación.
20
6. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido de lúpulo está entre 0.1 y 15% en peso, con respecto al peso de la formulación.
25

7. El uso 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.

5 8. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha formulación es para uso tópico.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha formulación está en la forma de una crema, gel, enjuague, ungüento, espuma, solución, emulsión o suspensión.
10

10. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha formulación contiene por lo menos un excipiente farmacológicamente aceptable.

15

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho excipiente es un excipiente liposómico.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho excipiente liposómico está compuesto de uno o más fosfolípidos, esfingolípidos, glicolípidos, proteolípidos y una fase acuosa.
20

13. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 10-13, en donde el contenido de dicho excipiente está entre 0.01 y 15% en peso, con respecto al peso de la formulación.
25

37

14. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 10-13, en donde el contenido de dicho excipiente está entre 0.1 y 10% en peso, con respecto al peso de la formulación.
- 5 15. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 10-13, en donde el contenido de dicho excipiente está entre 0.5 y 5% en peso, con respecto al peso de la formulación.
- 10 16. El uso 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; antioxidantes; agentes de quelación; agentes de hidratación; agentes de termoviscosidad; descongestionantes; agentes desinfectantes y/o antibacterianos; perfumes, esencias y/ o colorantes.
- 15
17. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha formulación contiene por lo menos un polímero.
- 20 18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicho polímero tiene un efecto termoviscoso.
- 25 19. El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicho polímero se selecciona de 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.

38

20. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha formulación contiene agentes de hidratación seleccionados de entre alcoholes, glicoles polihidroxiados, mucopolisacáridos, ácido láctico o sus sales, ácido 2-pirrolidona-carboxílico o sus sales, aceites vegetales o minerales, siliconas y derivados.

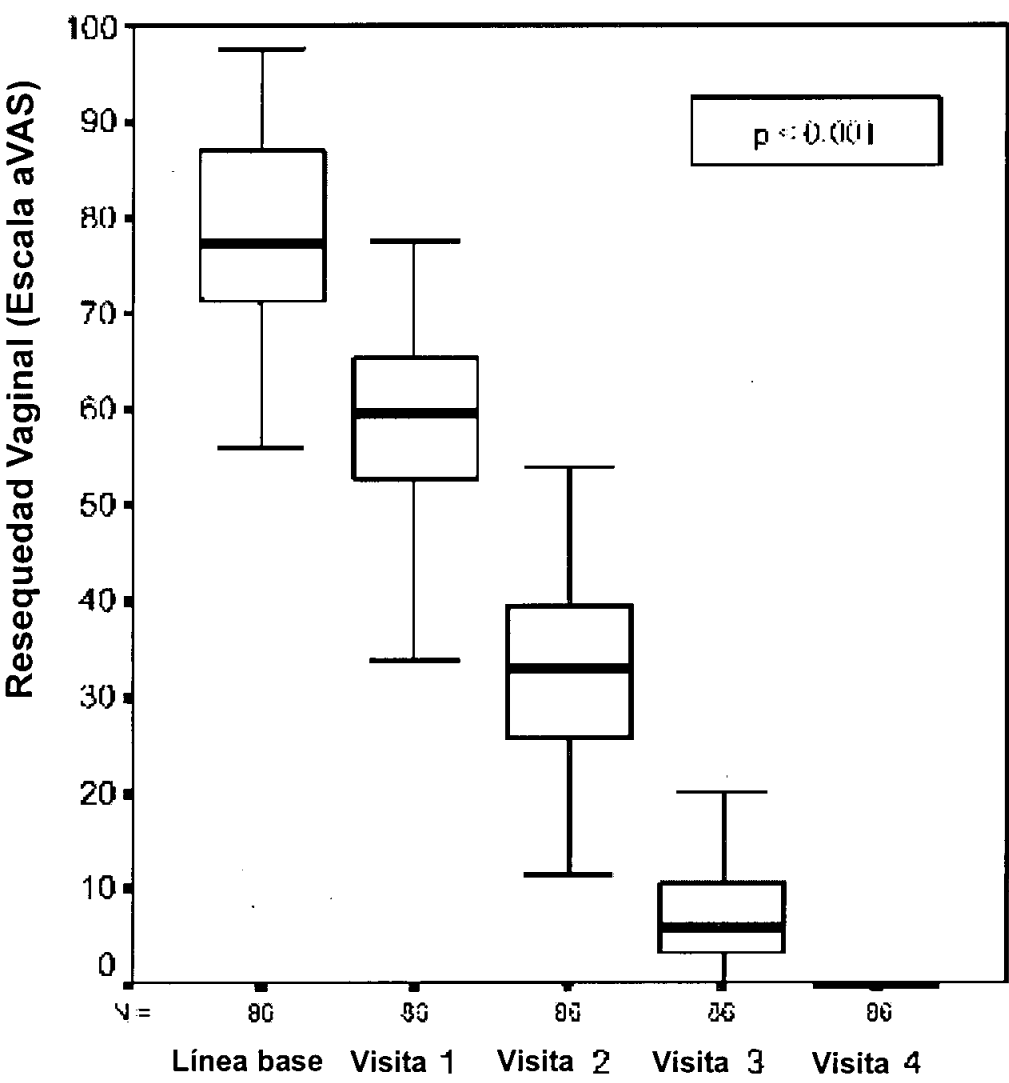
21. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha formulación contiene etanol y/ o otros disolventes farmacológicamente aceptables.

COMPOSICIONES PARA USO VAGINAL**RESUMEN**

- 5 El objeto de la invención es las composiciones para uso vaginal que contienen lúpulo (*Humulus lupulus*) y una base excipiente adecuada para aplicación en la región vaginal y/o vulvar, para el tratamiento de la sequedad vaginal (vaginitis atrófica) y los trastornos relacionados con esta, prurito, sensación de ardor, sequedad, dispareunia; ellas también son particularmente útiles para
- 10 retrasar y atenuar los cambios en el tropismo fisiológico de la mucosa y el tejido vaginal o vulvar.

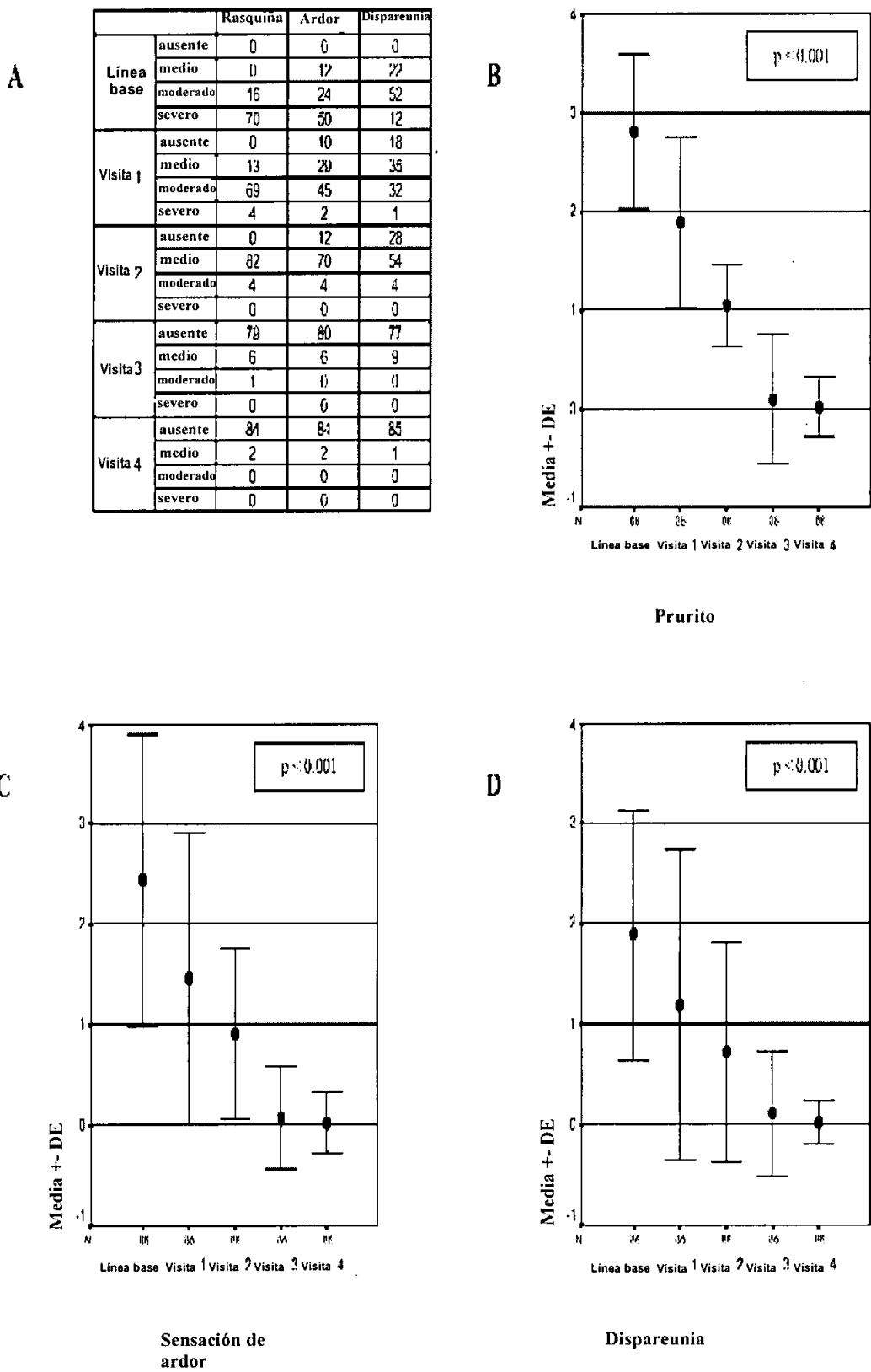
40

Figura 1: Resequedad vaginal (escala análoga visual, VAS) en mujeres postmenopáusicas tratadas con el producto en un estudio durante 12 semanas. (Visita 1= 8 días; Visita 2= 28 días; Visita 3= 56 días; Visita 4= 84 días)



41

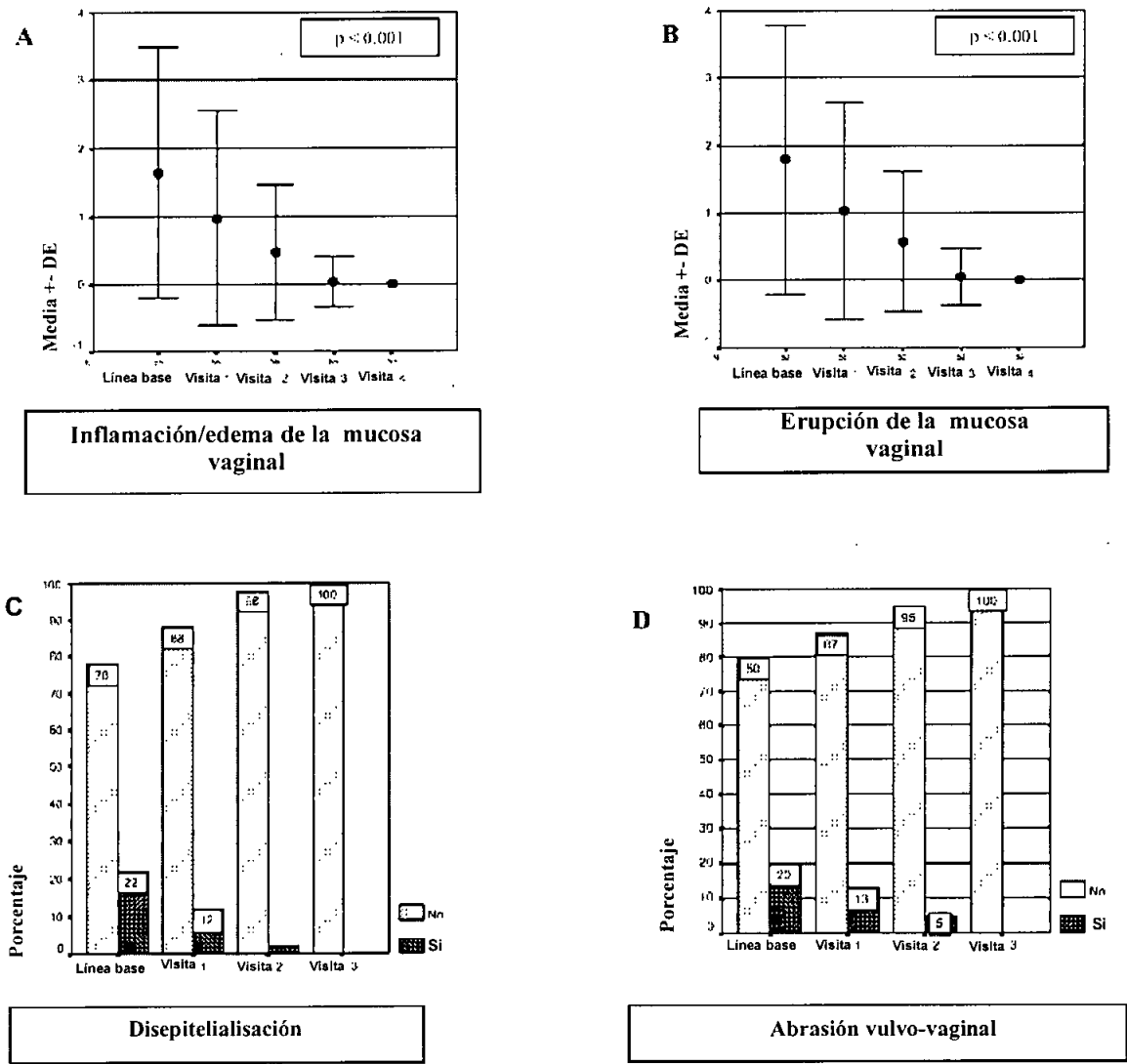
Figura 2: Síntomas subjetivos en mujeres postmenopáusicas tratadas con el producto en un estudio durante 12 semanas. (Visita 1= 8 días; Visita 2= 28 días; Visita 3= 56 días; Visita 4= 84 días). A: Número de pacientes por severidad del síntoma; B-D: severidad promedio $\pm$ 2 DE.



42

Figura 3: Examen objetivo en mujeres postmenopáusicas tratadas con el producto en un estudio durante 12 semanas. (Visita 1= 8 días; Visita 2= 28 días; Visita 3= 56 días; Visita 4= 84 días). A-B: severidad promedio $\pm$ 2 DE. C-D: número de pacientes por presencia del síntoma. Media $\pm$ 2 DE.

5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/069643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K36/185 A61P15/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/085393 A (BERKEM SA [FR]; BOURGES-SEVENIER CEDRIC [FR]) 31 October 2002 (2002-10-31) page 1, line 30 - page 3, line 8; claims; example 3	1-21
Y	CASTELO-BRANCO ET AL: "Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis" MATURITAS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS IRELAND LTD, IR, vol. 52, 15 November 2005 (2005-11-15), pages 46-52, XP005159370 ISSN: 0378-5122 page S50, column 1, paragraph 4 - page S51, column 1, paragraph 3 ----- -/-	1-21
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 April 2007		Date of mailing of the international search report 03/05/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Langer, Astrid

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/069643

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/076410 A (BEIERSDORF AG [DE]; GALLINAT STEFAN [DE]; HERPENS ANDREAS [DE]; BIERGI) 3 October 2002 (2002-10-03) claims; examples	1-21
Y	DE 203 20 103 U1 (WEBER & WEBER GMBH & CO. KG [DE]) 15 July 2004 (2004-07-15) claims; examples	1-21
Y	PAVELIC ET AL: "Characterisation and in vitro evaluation of bioadhesive liposome gels for local therapy of vaginitis" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, AMSTERDAM, NL, vol. 301, no. 1-2, 14 September 2005 (2005-09-14), pages 140-148, XP005041872 ISSN: 0378-5173 abstract	1-21
A	YASUKAWA K ET AL: "Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induc ed ear oedema in mice" PHYTOTHERAPY RESEARCH 1993 UNITED KINGDOM, vol. 7, no. 2, 1993, pages 185-189, XP009082604 ISSN: 0951-418X abstract	
P,X	MORALI GIANCARLO ET AL: "Open, non-controlled clinical studies to assess the efficacy and safety of a medical device in form of gel topically and intravaginally used in postmenopausal women with genital atrophy" ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, vol. 56, no. 3, 2006, pages 230-238, XP009082631 ISSN: 0004-4172 the whole document	1-21

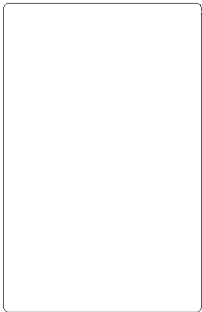
45

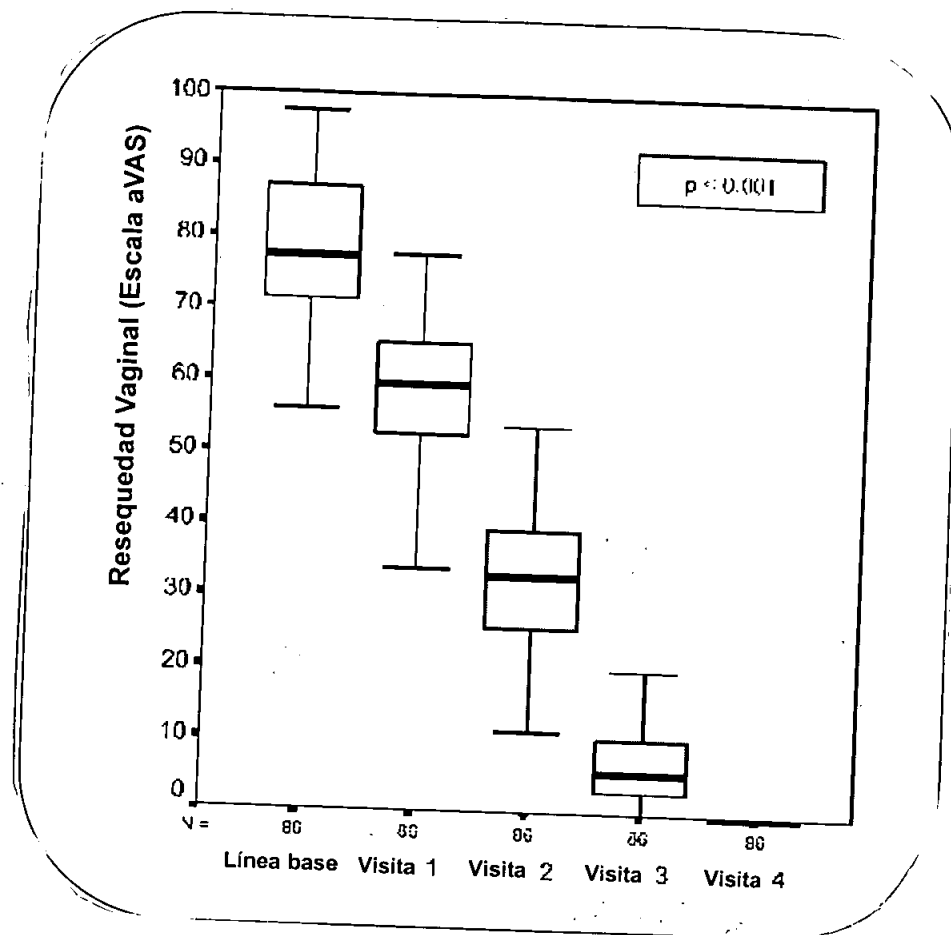
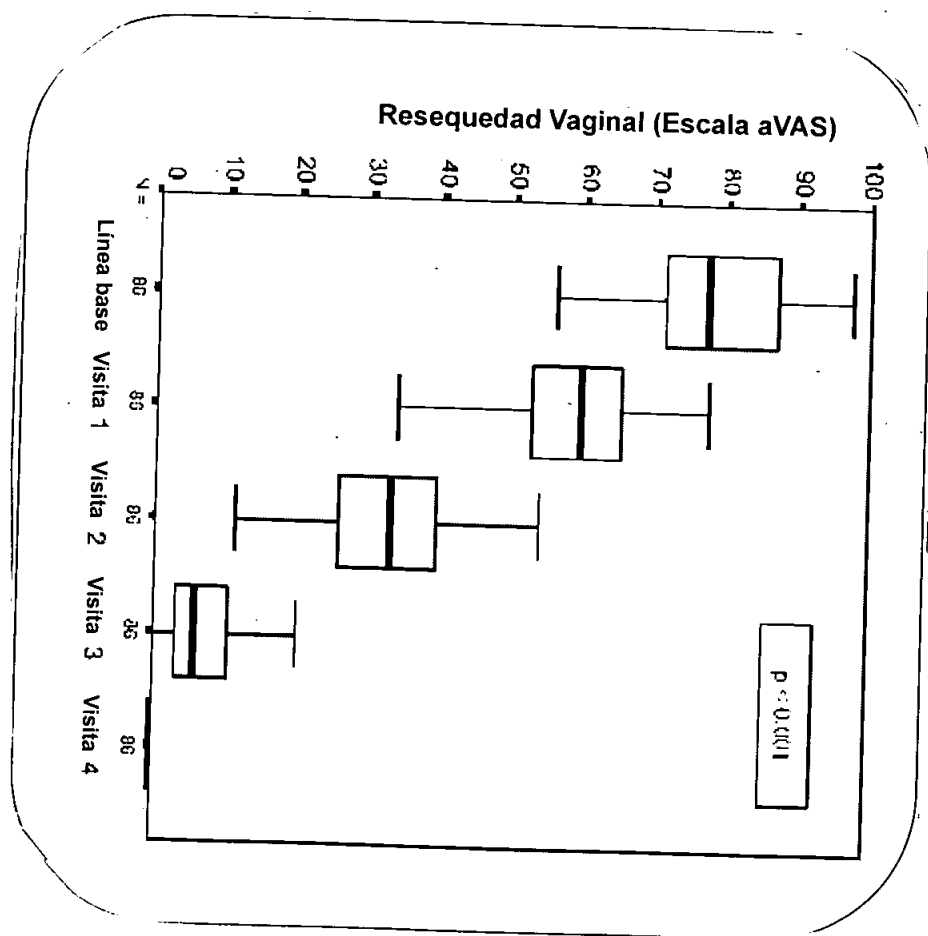
INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/069643

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02085393	A	31-10-2002	CA 2445087 A1 EP 1381379 A1 FR 2823672 A1 US 2005019438 A1	31-10-2002 21-01-2004 25-10-2002 27-01-2005
WO 02076410	A	03-10-2002	DE 10114304 A1 EP 1383473 A2 US 2004141938 A1	02-10-2002 28-01-2004 22-07-2004
DE 20320103	U1	15-07-2004	NONE	







En capítulos anteriores aprendimos que los resultados finales se obtienen del árbol de soluciones.

Sin embargo, en ocasiones, estos resultados finales solo pueden lograrse en etapas, donde un producto inicial se va transformando sucesivamente en otros.

En la fase de operacionalización del proyecto debemos precisar este proceso y garantizar que se desarrolle de la forma esperada.

Los resultados o productos intermedios son objetos materiales generados a lo largo del proceso, diferenciables de otros, y considerados como incompletos frente al producto o servicio final, del cual forman parte en calidad de estado previo.

Cada producto intermedio debe cumplir con las siguientes características:

- Debe expresar una situación tangible (observable) que será utilizada como *materia prima* por el proceso siguiente
- Debe formularse en una oración corta con un sujeto y un predicado que exprese sus atributos o características principales.

- Debe ser claramente comprensible.
- Debe contribuir de manera importante a la consecución del producto final.
- Debe ser esencial en el proceso (Si tú crees que puedes quitarlo sin perjuicio del producto final, no lo dude: ¡Suprímelo!)
- Debe estar expresado en términos operativos.

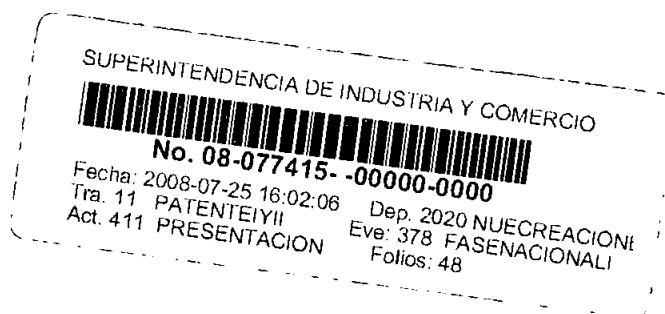
Al terminar su análisis el proyectista debe asegurarse de que:

- Los resultados se hayan definido de manera concreta y verificable.
- Estén incluidos todos los resultados intermedios esenciales necesarios para lograr el resultado final.
- Cada resultado parcial pueda considerarse como un medio necesario para lograr el resultado final.
- Todos los resultados finales sean factibles dentro de los recursos disponibles.

8.4 ANÁLISIS DE ACTIVIDADES Y TAREAS.

Durante esta fase de la formulación del proyecto, el analista define el "cómo actuar" de su intencionalidad, es decir, el conjunto de actividades y tareas requeridas para obtener los resultados pre-

48



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 58,101
FECHA : JULIO 21 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	664062	21/07/2008	50,380,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 501,000.00
TOTAL :			\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

CSO 16622-841-001-4



No. 08-077415- -00000-0000

Fecha: 2008-07-25 16:02:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edwar Navea

Firma Responsable

Fecha 25-07-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

REFERENCIA	Radicación No.	8 77415
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/069643
	Fecha inicio fase nacional	25/08/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12157

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal

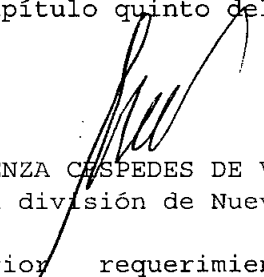
Continúa en la página siguiente...

51

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 77415

e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 26 SET. 2008
adpall