

(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES
(PCT)

(19) Organização Mundial da
Propriedade Intelectual
Secretaria Internacional



(10) Número de Publicação Internacional
WO 2012/145809 A1

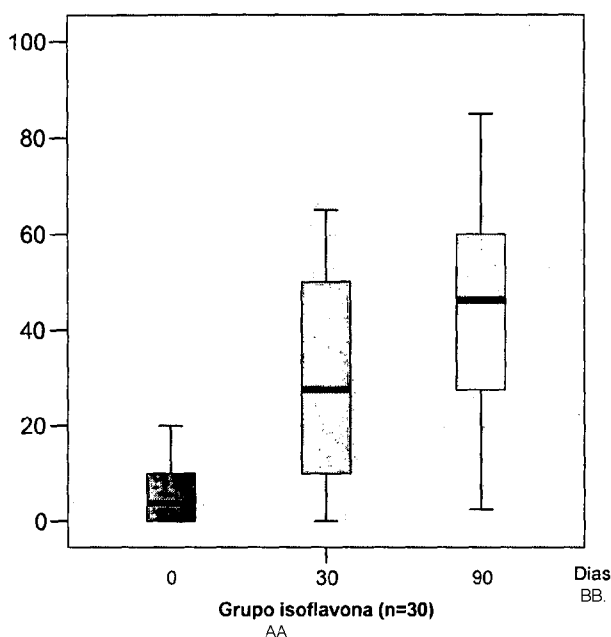
(43) Data de Publicação Internacional
1 de Novembro de 2012 (01.11.2012) **WIPO | PCT**

- (51) Classificação Internacional de Patentes :
A61K 36/48 (2006.01) A61K 131/00 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) A61P 5/30 (2006.01)
- (21) Número do Pedido Internacional :
PCT/BR2012/000101
- (22) Data do Depósito Internacional :
10 de Abril de 2012 (10.04.2012)
- (25) Língua de Depósito Internacional : Português
- (26) Língua de Publicação : Português
- (30) Dados Relativos à Prioridade :
PII101820-8 29 de Abril de 2011 (29.04.2011) BR
- (71) Requerente (para todos os Estados designados, exceto US) : **HEBRON FARMACÊUTICA PESQUISA, DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA LTDA** [BR/BR]; Av. Dr. Yojiro Takoaka, 4384, Loja 17 cv 1654, Alphaville, 06541-038 Santana do Parnaíba (BR).
- (72) Inventor; e
- (75) Inventor/Requerente (para US unicamente) : **Lima, Sônia Maria Rolim Rosa, .** [BR/BR]; Rua Dr. Alceu de Campos Rodrigues 247 cj. 82 - 8º andar, Itaim Bibi, 04544-000 São Paulo - SP (BR).
- (74) Mandatário : **Wegmann, Ana Cristina Almeida Müller, .**; Av. Almirante Barroso, 52 - 33 º andar, Centro, 20031-000 Rio de Janeiro - RJ (BR).
- (81) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção nacional existentes) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(Continua na página seguinte)

(54) Title : PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USES THEREOF FOR THE TREATMENT AND/OR PREVENTION OF DISEASES CAUSED BY HYPOESTROGENISM IN THE LOWER GENITAL TRACT OF WOMEN

(54) Título : COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E SEUS USOS PARA TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS DECORRENTES DO HIPOESTROGENISMO NO TRATO GENITAL INFERIOR FEMININO



(57) Abstract : The present invention relates to the preparation of pharmaceutical compositions containing a substance of plant origin selected from the group of so-called endocrine disruptors, and at least one pharmaceutically acceptable carrier. More specifically, the active substance is a phytoestrogen selected from natural organic compounds of plant origin. The pharmaceutical compositions which form the object of the invention can be used for the treatment and/or prevention of diseases caused by hypoestrogenism in the lower genital tract in women and also for preparing medicaments for vaginal administration.

(57) Resumo : A presente invenção refere-se à obtenção de composições farmacêuticas, compreendendo uma substância de origem vegetal selecionada do grupo de substâncias chamadas de disruptores endócrinos, e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável. Mais especificamente, referida

(Continua na página seguinte)

WO 2012/145809 A1



(84) **Estados Designados** (*sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeu (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,

RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— *com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))*

**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E SEUS USOS PARA TRATAMENTO
E/OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS DECORRENTES DO HIPOESTROGENISMO
NO TRATO GENITAL INFERIOR FEMININO**

5 **CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo um fitoestrogênio selecionado a partir de um composto orgânico natural de origem vegetal. As referidas composições farmacêuticas podem ser utilizadas no tratamento e/ou prevenção das doenças decorrentes do hipoestrogenismo no trato genital inferior feminino, como produto para higiene pessoal feminina, como cosmético para firmeza e rejuvenescimento da pele e, ainda, na preparação de medicamentos para administração vaginal.

15

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os sintomas decorrentes do hipoestrogenismo - diminuição do nível de estrogênio - podem ser decorrentes de diversas situações que ocorrem com o organismo feminino, acometendo as mulheres no período após o parto; aquelas com diagnóstico de menopausa prematura ou no período do climatério.

As alterações hormonais a que o organismo feminino está propenso podem levar a alterações sistêmicas, sendo que o período mais marcante dessas alterações ocorre com o início do período do climatério e continua após a menopausa.

Nesta fase da vida, as mulheres podem apresentar alterações físicas e neurovegetativas com sintomas de fogachos, alterações de humor, irritação, labilidade emocional, dentre outros. No período do climatério, há

maior risco de perda de massa óssea, diminuição da qualidade do colágeno, acelerando o envelhecimento dos tecidos e atrofia de estruturas como as mamas, sendo notória a atrofia urogenital.

5 As principais queixas genitais associadas a esta fase de vida relacionam-se à secura vaginal, que associada à diminuição da espessura do epitélio podem frequentemente levar à irritação vaginal, dor e sangramento por ocasião do coito - dispareunia, prurido, ardor ou queimação vulvar e
10 vaginal (vaginite atrófica), secreção vaginal amarelada e purulenta (leucorréia).

Com a progressão do hipoestrogenismo advêm outras alterações importantes como a diminuição do fluxo vascular, palidez da mucosa e adelgaçamento do epitélio (atrofia da
15 mucosa uretral). No entanto, em situações de hipoestrogenismo prolongado, podem ocorrer alterações mais complexas, tais como estreitamento do diâmetro vaginal e redução da rugosidade, levando a disfunção sexual, além de eritemas e petéquias locais.

20 No organismo feminino, a atrofia do epitélio vaginal induz a diminuição da produção de glicogênio produzido por estas células. Em consequência há elevação do pH vaginal e diminuição dos bacilos de Dördeleín.

Além dessas questões sabe-se, ainda, que a deficiência
25 de estrogênios propicia a protusão da mucosa uretral, que assume o aspecto de uma lesão avermelhada, denominada de carúncula uretral que, em situações de hipoestrogenismo prolongado, pode ter aparência tumoral.

O trato urinário inferior e a vagina têm a mesma
30 origem embriológica e, portanto, apresentam propriedades

histoquímicas semelhantes. O epitélio vaginal, uretral e do trígono vesical são ricos em receptores estrogênicos.

O hipoestrogenismo está associado também ao agravamento das distopias genitais (queda dos órgãos genitais internos) e incontinência urinária nas mulheres após a menopausa.

Com o aumento da expectativa de vida e, ao mesmo tempo, com o crescimento dos fatores que agravam as doenças crônicas - fumo, estresse, vida sedentária, hábito alimentar rico em gordura, entre outros - a terapia de reposição hormonal (TRH) tem sido a indicação mais efetiva para tratar e/ou prevenir os sintomas moderados e severos do hipoestrogenismo, em especial a atrofia vulvar e vaginal.

Os estrogênios podem ser administrados por via oral, vaginal, implantes subcutâneos, injetável, intramuscular, sublingual, intranasal e dispositivos transdérmicos e percutâneos e em doses capazes de manter as concentrações séricas suficientes para aliviar os sintomas vasomotores e reverter à atrofia urogenital, dentre outros.

Entretanto, muitas mulheres apresentam algum tipo de resistência à Terapia de Reposição Hormonal (TRH), seja por apresentarem contra-indicações e efeitos colaterais, por medo a esse tipo de tratamento ou, ainda, por não perceberem melhora após o uso, mantendo os sintomas vulvo-vaginais e infecções urinárias recidivantes.

Além disso, o tratamento de reposição de estrogênio por via oral, por exemplo, pode causar lesões hepáticas e biliares, e no caso de administração vaginal, podem modificar o epitélio vaginal e acarretar efeitos proliferativos endometriais.

Uma alternativa à Terapia de Reposição Hormonal (TRH) tem sido a utilização de estrogênios conjugados equinos. Essa terapia tem mostrado melhora significativa na qualidade de vida e na sexualidade em relação à
5 estrogênio terapia isolada. Entretanto, esse tipo de terapia, apresenta, a desvantagem dos estrogênios serem absorvidos e causarem manifestações sistêmicas, destacando-se entre elas as ações nas mamas e no útero (endométrio - mucosa que reveste o útero) podendo levar a
10 quadros de hiperplasias e até mesmo ao adenocarcinoma do endométrio.

As opções para o tratamento dos sintomas do climatério têm constituído tema de grande preocupação entre as mulheres e profissionais de saúde. Embora o tratamento
15 convencional, com o uso de hormônios sintéticos, permaneça ainda como o mais apropriado, o interesse por outros produtos continua crescendo.

A despeito dos efeitos clínicos atribuídos ao uso da terapia hormonal (TH) após a menopausa, a taxa de aderência
20 ao tratamento varia de 10 a 50%, e a grande maioria das mulheres após a menopausa (80% ou mais) não faz uso da TH por tempo suficiente para obter impacto na prevenção das doenças crônicas. Assim, o estudo de terapias alternativas torna-se interessante para mulheres que se recusam ou não
25 aderem ao tratamento, ou ainda, apresentem contraindicações a ele.

Nesse intuito, o reino vegetal, rico em substâncias que possuem atividade farmacológica, entre as quais se destacam os fitohormônios, tem sido um amplo campo de

pesquisa na busca de alternativas ao uso dos hormônios sintéticos.

Mais especificamente, os fitoestrogênios são compostos com propriedades estrogênicas encontrados em plantas com
5 atividade e estrutura química semelhante aos estrogênios naturais. Apresentam como característica a propriedade de se unir a receptores de estrogênio, levando à indução de produtos gênicos específicos.

De uma maneira geral, os fitoestrogênios
10 classificam-se em fenólicos, esteróides, saponinas e terpenóides. Entre os derivados fenólicos encontram-se as isoflavonas, lignanas, coumestanas, flavonóides, flavonona, calconas e flavonas. O poder estrogênico destas substâncias é variável.

15 O grupo das isoflavonas é o que possui maior atividade estrogênica e maior afinidade pelos receptores. Dentre as isoflavonas destacam-se a daidzeína, genisteína, gliciteína, daidizina, glicitina, formonetina e biochanina A. Entre os derivados terpenóides destaca-se a espécie *Cimicifuga*
20 *racemosa*, rica em terpenóides, que apresenta propriedades estrogênicas e dopaminérgicas.

As isoflavonas são encontradas em grande quantidade na soja (*Glycine max*) e seus derivados, e em plantas como a *Trifolium pratense*.

25 A maior limitação nos estudos do metabolismo dos fitoestrogênios é a complexidade destas substâncias, com pelo menos 15 diferentes formas químicas de isoflavonas encontradas nos alimentos, no feijão da soja, e em plantas, mesmo em baixas concentrações plasmáticas.

Os principais fitoestrogênios presentes na soja são: genisteína, daidzeína e seus glicosídeos - genistina e daidzina respectivamente. Os fitoestrogênios derivados do *Trifolium pratense* são a daidzeína a genisteína e suas
5 formas metiladas: a formononetina e biochanina.

Aqueles com conhecimento na técnica reconhecem que os flavonóides apresentam atividade antiviral, anticarcinogênica, bactericida, antifúngica, antioxidante, anti-mutagênica, anti-hipertensiva, anti-inflamatória e
10 anti-proliferativa.

Sabe-se, ainda, que as substâncias derivadas dos flavonoides, quando administradas a pacientes na pós-menopausa, são capazes de reduzir os sintomas e poderiam prevenir algumas doenças crônicas que ocorrem no climatério.

15 É possível encontrar, no estado da técnica, diversas discussões sobre o assunto. A título ilustrativo, encontra-se a matéria discorrida no documento EP1348439.

O documento EP 1348439 revela uma composição para uso vaginal à base de fitoterápicos. Mais especificamente,
20 trata-se de um produto que utiliza o extrato da espécie *Mimosa tenuiflora* associado com a isoflavona de soja. É mencionado no referido documento o efeito surpreendente obtido quando a composição compreendendo *Mimosa tenuiflora* e isoflavonas é comparada com composições contendo apenas
25 uma única das substâncias. A concentração de isoflavona utilizada na referida composição varia entre 0,01 a 3% e ainda mais preferencialmente seria de 0,1%. Um técnico no assunto, ao analisar o referido documento, facilmente perceberá que o efeito da referida composição sob as
30 desordens a que ela se propõe a tratar, não deve ser

atribuído à presença da isoflavona, uma vez que a sua concentração é muito menor que a concentração de *Mimosa tenuiflora*.

Atualmente, tem-se uma preocupação significativa com a saúde e a qualidade de vida futura das mulheres. Os aspectos diagnósticos, preventivos e terapêuticos são úteis como referências para os profissionais da área da saúde, as pacientes e seus familiares.

Embora o uso de isoflavona como fitoterápico seja amplamente discutido na técnica, aqueles com conhecimento no assunto, ainda notam uma carência de trabalhos relacionados com o uso de um fitoterápico simples, sem associações, tal como a isoflavona, utilizado como terapia de reposição hormonal alternativa, principalmente quando se refere ao tratamento de distúrbios do epitélio vaginal decorrentes do hipostrogenismo, ou ainda, trabalhos que tenham analisado os efeitos dos fitoestrogênios no endométrio e na citologia vaginal.

Frente ao exposto acima, a presente invenção mostra-se como uma alternativa promissora para melhorar a qualidade de vida das mulheres.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É objetivo da presente concretização, prover a técnica com composições farmacêuticas, compreendendo uma quantidade farmacologicamente ativa de uma substância de origem vegetal selecionada do grupo de substâncias chamadas de disruptores endócrinos e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável. Mais especificamente, referida substância ativa é um fitoestrogênio selecionado a partir

de compostos orgânicos naturais de origem vegetal. As composições farmacêuticas - objetos da presente concretização - podem ser utilizadas no tratamento e/ou prevenção das doenças decorrentes do hipoestrogenismo no trato genital inferior feminino, como produto para higiene pessoal feminina, como cosmético para firmeza e rejuvenescimento da pele e, ainda, na preparação de medicamentos para administração tópica vaginal. Portanto, é um dos objetivos da presente invenção o uso das composições farmacêuticas para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção das doenças decorrentes do hipoestrogenismo no trato genital inferior feminino, bem como, para a higiene pessoal da mulher.

A presente invenção ainda refere-se à análise da ação da composição farmacêutica, exclusivamente local, evitando assim a absorção do produto com ação indesejável em outros tecidos, podendo ser utilizado por período prolongado, sem levar a alterações sistêmicas no organismo feminino.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS:

A Figura 1 mostra a distribuição de Índice de Meisels no grupo Isoflavona nos tempos 0, 30 e 90 dias.

A Figura 2 mostra a distribuição de Índice de Meisels no grupo placebo nos tempos 0, 30 e 90 dias.

A Figura 3 mostra a distribuição de índice de Meisels nos tempos 0, 30 e 90 dias no grupo EEC.

A Figura 4 mostra a distribuição do índice Meisels nos tempos 0, 30 e 90 dias, nos 3 grupos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO:

É objetivo da presente concretização, prover a técnica com composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade farmacologicamente ativa de uma substância de origem vegetal, selecionada do grupo de substâncias chamadas de disruptores endócrinos, e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

A referida substância ativa de origem vegetal é capaz de ligar-se aos receptores hormonais e interferir na cadeia endócrina. Mais especificamente, referida substância ativa é um fitoestrogênio.

O fitoestrogênio referido na presente invenção é selecionado a partir de compostos orgânicos naturais de origem vegetal. Especificamente, este fitoestrôgenio é extraído de espécies do grupo das leguminosas (*Fabaceae*). Mais especificamente, do grupo do gênero *Glycine*.

Mais particularmente, as espécies vegetais do grupo do gênero *Glycine*, que podem ser selecionadas como fitoestrogênio são: *Glycine albicans*, *Glycine aphyonota*, *Glycine arenaria*, *Glycine argyrea*, *Glycine canescens*, *Glycine clandestina*, *Glycine curvata*, *Glycine cyrtoloba*, *Glycine falcata*, *Glycine gracei*, *Glycine hirticaulis*, *Glycine hirticaulis subsp. leptosa*, *Glycine lactovirens*, *Glycine latifolia*, *Glycine latrobeana*, *Glycine microphylla*, *Glycine montis-douglas*, *Glycine peratosa*, *Glycine pescadrensis*, *Glycine pindanica*, *Glycine pullenii*, *Glycine rubiginosa*, *Glycine stenophita*, *Glycine syndetika*, *Glycine tabacina*, *Glycine tomentella* e *Glycine max*.

Os fitoestrogênios são encontrados em grande quantidade na soja e seus derivados, em outros grãos tais

como, ervilha verde, lentilha, feijão e seus derivados, em legumes, trevo vermelho, brotos de alfafa, além de outras plantas, entre as quais se destaca o *Trifolium pratense*. Nos exemplos da presente invenção que serão demonstrados a seguir, a espécie vegetal selecionada pertence ao gênero *Glycine*. Em especial, foi extraído da espécie *Glycine max* Merr.

A substância ativa das composições farmacêuticas da presente invenção foi obtida a partir do extrato vegetal seco dos grãos de soja pertencentes à classe dos flavonóides e ricos em genisteína e daidzeína. As etapas do processo de extração da isoflavona dos grãos de soja são usuais àqueles com conhecimento da técnica, conforme revelado por Vigo, C.L.S; Marques, L.C. Preparação e padronização de extratos vegetais. Fitoterapia Bases Científicas e Tecnológicas. Capítulo 7, Pg. 167-205, São Paulo: Ed. Atheneu, 2009; Polkowski, K. & Mazurek, A. P. (2000) Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data. Acta Pol. Pharm. 57: 135-155.; Setchell, K.D.R., Brown, N. M., Desaj, P., Zimmer-Nechemias, L., Wolf, B. E., Brahear, W. T., Kirschner, A. S., Cassidy, A. & Heubi, J. E. (2001); Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. J. Nutr. 131: 1362S-1375S e; Shelnutt, S. R., Cimino, C. O., Wiggins, P. A., Ronis, M.J.J. & Badger, T. M. (2002) Pharmacokinetics of the glucuronide and sulfate conjugates of genistein and daidzein in men and women after consumption of a soy beverage. Am. J. Clin. Nutr. 75: 588-594 e, portanto, não serão descritas em detalhes pela presente concretização.

A forma química em que a isoflavona se apresenta tem importância capital em sua atividade biológica, em sua biodisponibilidade e, ainda, sobre seus efeitos fisiológicos.

5 Para uma primeira concretização da presente invenção, a isoflavona selecionada deve ser solúvel ou parcialmente solúvel em água, de maneira a ser absorvida pelo epitélio vaginal e, ainda, compreender tanto a forma glicosada quanto a forma aglicona.

10 O referido extrato vegetal deve compreender entre 0,5% a 80% de isoflavonas totais, ou seja, compreendendo genisteína, dadzeína e gliciteína. Mais especificamente, o referido extrato vegetal compreende entre 30 % a 50% de isoflavonas totais. Mais especificamente, o referido
15 extrato vegetal compreende cerca de 40% de isoflavonas totais. Entretanto, mais particularmente, para a composição farmacêutica de uma primeira concretização preferencial da presente invenção, o referido extrato vegetal compreende cerca de 10% de isoflavonas totais.

20 Particularmente, na referida concretização preferencial, o extrato de isoflavona utilizado possui uma solubilidade parcial em água.

Mais especificamente, a atividade biológica e estrutural semelhante aos estrogênios naturais do presente
25 fitoestrogênio se deve devido à presença da genisteína no extrato bruto dos grãos de isoflavonas. A genisteína apresenta grande atividade pelo receptor β , o que a aproxima do estrogênio natural.

Um segundo objetivo da presente invenção, consiste em
30 uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade

farmacologicamente ativa de uma substância de origem vegetal e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável. Mais especificamente, a referida composição vegetal compreende como princípio ativo a genisteína total isolada do extrato bruto de isoflavona e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

A genisteína total (glicona e aglicona) da presente concretização foi isolada do extrato bruto comercial de isoflavona obtida dos grãos de soja. O procedimento de isolamento da substância compreende etapas usuais para aqueles com conhecimento na técnica e por esse motivo não será detalhado na presente invenção. Entretanto, para melhor referência, a descrição de tal procedimento pode ser encontrada em Porter, P.M.; Banwart, W.L.; Hassett, J.J. HPLC isolation and GC-MS identification of genistein, daidzein, and coumestrol from unhydrolyzed soybean root extracts; Environmental and Experimental Botany, Volume 25, Issue 3, August 1985, Pages 229-232; e GÓES-FAVONI, S.P.; BELÉIA, A.D.P.; CARRÃO-PANIZZI, M.C.; MANDARINO, J.M.G. ISOFLAVONAS EM PRODUTOS COMERCIAIS DE SOJA. Ciênc. Tecnol. Aliment., Campinas, 24(4): Pg.582-586, 2004.

A concentração de genisteína total (aglicona e glicona) no extrato pode variar entre 0,1 e 100%. Entretanto, mais especificamente, para o presente extrato, a concentração de genisteína total varia entre 5 e 95%. Os efeitos colaterais que podem ocorrer quando da aplicação do produto, tais como, irritação, prurido etc, são reduzidos, mais especificamente, ausentes, quando a genisteína total está presente nessa faixa de concentração. Mais preferencialmente, a concentração de genisteína total

(aglicona e glicona) no referido extrato é em torno de 60% - 70%.

Para a composição farmacêutica ora objeto da presente concretização baseada em genisteína total, a concentração de genisteína na forma de glicona varia entre 40 e 80%, preferencialmente entre 55 e 65%. Preferencialmente, a concentração de genisteína na forma de glicona varia entre 58 a 62%. Mais preferencialmente, a concentração de genisteína na forma de glicona no referido extrato é em torno de 60%. Já a concentração de genisteína na forma de aglicona varia entre 0,1 e 10%, preferencialmente, varia entre 0,5 e 1,5%, mais preferencialmente entre 0,8 e 1,2%. Ainda, mais preferencialmente, a concentração de genisteína na forma de aglicona é em torno de 1,0%.

Um terceiro objetivo da presente invenção consiste em uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade farmacologicamente ativa de uma substância de origem vegetal e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável. Mais especificamente, a referida composição vegetal compreende, como princípio ativo, a genisteína aglicona isolada do extrato de genisteína total e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

A forma aglicona do extrato de genisteína total da presente concretização foi obtida por meio de procedimentos de isolamento da substância, compreendendo etapas usuais para aqueles com conhecimento na técnica e por esse motivo não será detalhado na presente invenção. Entretanto, para melhor referência, a descrição de tal procedimento pode ser

encontrada em (FERRARI, R.A.; DEMIATE, I.M. **Isoflavonas de soja**. Biological and Health Sciences.7(1): 39-46, 2001.).

No extrato da presente concretização baseado apenas na forma aglicona da genisteína, a concentração de genisteína
5 aglicona varia entre 0,1 a 10%, preferencialmente entre 0,5 a 1,5%. Mais preferencialmente, a concentração de genisteína aglicona no referido extrato é em torno de 0,8 a 1,2%. Mais preferencialmente, é em torno de 1,0%.

Para ambas as composições farmacêuticas, objeto da
10 presente concretização, os veículos farmacêuticamente aceitáveis para uso são os mesmos. Mais especificamente, para a presente concretização, são selecionados, dentre os veículos farmacêuticamente aceitáveis, as substâncias excipientes não tóxicas e inativas, tais como substâncias
15 estabilizadoras, emolientes, diluentes, solubilizantes, espessantes, conservantes, corantes e substâncias antiácidas.

Mais especificamente, os excipientes do grupo dos estabilizadores que podem ser utilizados, são selecionados
20 dentre o grupo dos polímeros hidrossolúveis, para que estabilizem as soluções e melhorem a sua viscosidade. Dentre os polímeros hidrossolúveis possíveis de uso, tem-se o carbopol, ou ainda, qualquer outra substância com características semelhantes às substâncias acima descritas,
25 tais como cellosize, cloreto de sódio, trietolamina, propilenoglicol.

Mais especificamente, os excipientes do grupo dos conservantes que podem ser utilizados, são selecionados dentre as substâncias metilparabeno e/ou propilparabeno, ou ainda, qualquer outra substância com características
5 semelhantes às substâncias acima descritas. Mais especificamente, como substâncias conservantes para a presente concretização, foram utilizados nipagin e nipazol.

Mais especificamente, a substância antiácida selecionada para uso, é o hidróxido de sódio, ou ainda,
10 qualquer outra substância com características semelhantes tais como hidróxido de amônio.

Mais especificamente, como emolientes, as substâncias selecionadas para o uso podem ser o proprilenoglicol, sorbitol, glicerina, ou quaisquer outras substâncias com
15 características semelhantes a essas citadas.

Mais especificamente, como corantes, as substâncias selecionadas para o uso podem ser de origem natural e/ou artificial, preferencialmente da mesma cor da mucosa e que não influenciem no pH e na estabilidade do produto.

20 Adicionalmente, mais especificamente, como diluentes, as substâncias selecionadas para o uso podem ser água, álcool, glicerina, entre outros com função polar e apolar para diluir os compostos da formulação.

Cabe salientar que a presente invenção não está
25 limitada às substâncias acima descritas. Uma pessoa com conhecimento na técnica é capaz de substituir qualquer uma das substâncias acima descritas, por outra equivalente, desde que essa substância apresente características funcionais semelhantes àquela que vai substituir.

As composições farmacêuticas - objetos da presente concretização - podem ser utilizadas no tratamento e/ou prevenção das doenças decorrentes do hipoestrogenismo no trato genital inferior feminino, como produto para higiene pessoal feminina e, ainda, como cosmético para firmeza e rejuvenescimento da pele.

Adicionalmente, é ainda objetivo da presente invenção, o uso das referidas composições farmacêuticas, a saber: composição farmacêutica à base de isoflavona total, composição farmacêutica à base de genisteína total e composição farmacêutica à base de genisteína aglicona ou glicona, na preparação de medicamentos eficazes no tratamento e/ou prevenção das doenças decorrentes do hipoestrogenismo no trato genital inferior feminino.

Referido medicamento é ainda utilizado como um produto para a higiene pessoal da mulher, equilibrando a flora local, uma vez que apresenta um pH semelhante ao pH vaginal da mulher (pH entre 3,5 a 4,5), principalmente o pH vaginal no período reprodutivo.

As formas farmacêuticas preferenciais do referido medicamento podem ser a pastosa e a líquida. Entretanto, preferencialmente, o referido medicamento está sob a forma pastosa, mais especificamente, sob a forma de pomada, creme, pasta, gel, loção ou unguentos, proporcionando a aplicação local do mesmo. Entretanto, formas farmacêuticas como supositórios, emulsões, adesivos, comprimidos ou anel vaginal também podem ser previstas na presente concretização.

Para a presente concretização, o medicamento encontra-se sob a forma farmacêutica preferencial de um gel.

Referida forma proporciona um efeito emoliente, refrescante, secagem rápida quando em contato com o ar e boa penetração cutânea.

A opção da forma farmacêutica, gel vaginal, foi escolhida por apresentar inúmeras vantagens sobre as outras formas farmacêuticas, dentre as quais, citamos: é a forma farmacêutica menos incômoda para aplicação local, é de fácil aplicação, possibilita a lubrificação local auxiliando na proteção do tecido, boa penetração facilitando a ação local do princípio ativo, é uma das opções mais higiênicas, uma vez que menos suja as vestes, é de fácil limpeza e permite que o produto tenha indicação de uso contínuo.

O medicamento ora desenvolvido pela presente invenção, foi analisado físico-quimicamente e os resultados obtidos quanto as suas características físico-químicas e microbiológicas, são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1 - Especificações de análise físico-química e microbiológica do produto.

Análises físico-químicas	
Descrição	Gel de cor bege escuro isento de partículas estranhas
Peso Médio	Entre 54,00 - 66,00g (60,00g $\pm$ 10,00%)
pH	Entre 3,50 - 4,50
Separação de fase	Não deverá apresentar separação de fase
Viscosidade	Informativo
Perda de Peso	O valor não deve ser inferior ao limite mínimo do volume médio
Isoflavonas totais	3,60 - 4,40mg/g de gel (Teórico 4mg/g de gel $\pm$ 10%)
Análises microbiológicas	
Fungos e Leveduras	$\leq$ 1000 UFC/g

Coliformes totais	≤ 10000 UFC/g
Salmonella sp.	Ausente
E. coli	Ausente
P. auruginosa	Ausente
S. aureus	Ausente

Adicionalmente, o produto obtido, apresenta excelentes índices reológicos, tais como boa viscosidade e boa dispersão do princípio ativo, o que significa ótimas características para o fitoterápico ora desenvolvido. Tais características proporcionam uma sensação agradável no momento de sua aplicação sobre o tecido e uma menor quantidade do produto para uso, garantindo a eficiência terapêutica. O produto final, apresenta um pH aceitável e boa estabilidade a temperatura ambiente (cerca de 25 °C).

De acordo com os ensaios de estabilidade acelerada e longa duração, o produto apresenta segurança e eficácia por 2 anos na formulação proposta.

A via de administração do referido medicamento sob a forma de gel vaginal é tópica, aplicado diretamente na vagina, de modo a se objetivar a melhora de vários aspectos relacionados aos sintomas locais de hipoestrogenismo, tais como a dispareunia, a secura vaginal, o prurido, a dor/ardor, a queimação e a secreção vaginal.

Entretanto, referida via de administração deve ser alterada conforme a forma de apresentação do medicamento.

Como forma de garantia da ação terapêutica do fármaco, outro ponto importante a observar é o modo como este medicamento será aplicado. A forma de aplicação interfere direta e proporcionalmente no sucesso da terapia.

A fim de facilitar a aplicação local do gel na vagina e garantir a ação local terapêutica do medicamento,

referido gel deve ser preferencialmente aplicado com o auxílio de um dispositivo mecânico adequado, tal como um aplicador de cerca de 5,0 mL.

O fármaco na forma de gel deve ser aplicado à mulher preferencialmente 1 (uma) vez ao dia. Cada aplicação do referido gel deve ser de cerca de 5,0mL.

Mais especificamente, a dose diária da composição farmacêutica, compreendendo isoflavonas totais, da presente invenção, deve ser de cerca de 40,0mg.

Mais especificamente, para as concretizações preferidas da presente invenção, cerca de cada 1,0mL do gel de isoflavona para tratamento/prevenção de sintomas locais de hipoestrogenismo compreende cerca de 8,0mg de isoflavonas totais. A dose diária da composição farmacêutica, à base de genisteína total, da presente invenção, deve ser de cerca de 24,0mg e a dose diária da composição farmacêutica, à base de genisteína aglicona, da presente invenção, deve ser de cerca de 0,40mg.

As vantagens do uso tópico para o tratamento das doenças decorrentes do hipoestrogenismo no trato genital inferior feminino consistem no fato de ser uma via alternativa ao trato gastrointestinal, evitando o efeito de primeira passagem hepática, permitindo o controle da absorção de determinada quantidade de fármaco. Ainda, possibilita a aplicação em diferentes locais do corpo, aumenta a adesão do paciente ao tratamento, devido à facilidade de administração e diminuição da toxicidade sistêmica.

A presente invenção ainda se refere à análise da ação da composição farmacêutica, exclusivamente local, evitando

assim a absorção do produto com ação indesejável em outros tecidos, podendo ser utilizado por período prolongado, sem levar a alterações sistêmicas.

Para que a matéria da presente invenção possa ser
5 melhor visualizada, serão apresentados exemplos. Entretanto, os exemplos aqui descritos possuem caráter puramente ilustrativo, não se tornando formas limitativas da invenção.

10 **Exemplo 1: Formulação da presente invenção**

Particularmente, cerca de 60g da composição farmacêutica, objeto da presente concretização, compreende:

	Isoflavona 10%.....	3,00g
	Carbopol.....	0,6g
15	Nipagin.....	0,09g
	Nipazol.....	0,048g
	Hidróxido de sódio.....	0,3g
	Água osmose.....	Q.S.P.60,00g

20

Exemplo 2: Seleção das mulheres a serem submetidas ao estudo:

Realizou-se ensaio clínico, placebo-controlado, randomizado, por período de três meses, em um grupo de
25 mulheres após a menopausa.

As mulheres, que foram selecionadas para fazer parte do estudo clínico, apresentavam queixa de pelo menos um dos sintomas a seguir: secura vaginal e/ou presença de prurido, dor/ardor ou queimação vulvar e vaginal, dispareunia, útero

intacto, sem o uso de terapia hormonal atual, ou por pelo menos 6 meses, e sem indicação para terapia hormonal.

Na primeira visita das mulheres ao ambulatório, estas foram submetidas à anamnese geral e, a seguir, encaminhadas para o exame físico geral e ginecológico de rotina e subsequente solicitação de exames complementares.

O diagnóstico de menopausa foi baseado nos dados clínicos fornecidos por mulheres com autonomia plena, com pelo menos 12 meses de amenorréia e confirmado pela elevação da gonadotrofina folículo estimulante (FSH) aferida através do sangue colhido por punção venosa de vaso do antebraço. Considerou-se como critério de inclusão aquelas que apresentaram $FSH \geq 30$ mUI/mL.

Para atender às formalidades exigidas, as mulheres foram informadas do protocolo a ser adotado e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Durante o exame citológico, foi realizada a aferição do pH vaginal por meio do uso de indicadores ácido-base, tal como a fita de tornassol e colhido material local para leitura da citologia oncológica e hormonal.

A citologia vaginal hormonal foi avaliada por esfregaços e para a coleta do material as mulheres foram orientadas a evitar relação sexual, cremes, duchas, talcos e lavagens vaginais pelo menos cerca de 48 horas antes das coletas. Foi utilizado um espécule vaginal sem lubrificantes, e o material vaginal foi colhido com espátula de madeira de Ayre do fórnice vaginal posterior e retirado por escovinha com soro fisiológico das paredes vaginais laterais. O material colhido foi acomodado em lâmina de vidro e fixado em álcool absoluto, corados pelo

método de Papanicolaou e encaminhado para estudo sob microscópio ótico, visando observar a intensidade de maturação do epitélio.

Em seguida, as mulheres foram submetidas aos exames complementares, que compreenderam: hemograma, glicemia, perfil lipoproteico, provas de funções renais e hepáticas, pesquisa de sangue oculto nas fezes, dosagens sérica de FHS e estradiol, TSH e T4L basais, ultrassonografia por via transvaginal e mamografia.

Nos exames ultrassonográficos foram realizados três movimentos primários do transdutor: movimento de lado a lado para imagens no plano sagital, movimentos ântero-posteriores para imagens em plano coronal e variação de profundidade para imagens do útero e anexos em vários graus de planos semicoronais.

O exame consistiu inicialmente da avaliação morfológica do útero e da cavidade uterina e do volume uterino, através das medidas no sentido dos seus eixos longitudinais, ântero-posterior e transversos.

A mensuração do eco endometrial foi realizada, com a imagem congelada, no sentido ântero-posterior, em secções longitudinais do útero, incluindo as duas camadas endometriais, a partir da interface ecogênica da junção miométrio-endométrio, de um lado ao outro. Foi realizada medida, na maior espessura possível, desde a interface miométrio-endométrio da parede anterior do útero até a interface miométrio-endométrio da parede posterior.

O exame ainda avaliou morfollogicamente os ovários e o volume ovariano através das medidas no eixo longitudinal, ântero-posterior e transversos (Kepple, 2000).

Exemplo 3 - Análise dos exames laboratoriais e distribuição das mulheres em dois grupos

Os exames solicitados na primeira visita das mulheres ao ambulatório foram avaliados e aquelas que preencheram os
5 critérios de inclusão, exames laboratoriais de imagens e citológicos normais, foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos para início do tratamento.

Os grupos formados foram homogêneos quanto à idade das
pacientes submetidas ao tratamento, tempo transcorrido após
10 a menopausa e índice de massa corpórea.

O Grupo 1 compreendeu as mulheres selecionadas para uso e aplicação do gel vaginal de isoflavona, compreendendo genisteína (5%). A aplicação foi local no epitélio vaginal, por meio de aplicadores vaginais de plástico, com marcador
15 impresso de 1g. A recomendação foi que a aplicação fosse realizada diariamente e preferencialmente na parte da noite.

Adicionalmente, esse Grupo também serviu para avaliar a aceitação do produto e consequentemente a coloração final do mesmo.

20 O Grupo 2 compreendeu as mulheres selecionadas para uso e aplicação do placebo, ou seja, o Grupo 2 serviu como grupo controle para a análise e acompanhamento dos resultados e efeitos obtidos com o tratamento. As mulheres do grupo controle fizeram uso e aplicação de um gel vaginal,
25 o qual era isento do princípio ativo. A aplicação foi local no epitélio vaginal, por meio de aplicadores vaginais de plástico, com marcador impresso de 1g. A recomendação foi que a aplicação fosse realizada diariamente e preferencialmente na parte da noite.

As mulheres procederam com a aplicação diária do gel vaginal por um período de 30 (trinta) dias, período após o qual, retornaram ao ambulatório para avaliação do uso do medicamento.

5

Exemplo 4 - Avaliação do uso do gel vaginal após 30 (trinta) dias de uso

Na terceira visita das mulheres ao ambulatório, estas foram novamente submetidas a exames citológicos e a 0 aferição do pH vaginal, seguindo o mesmo protocolo utilizado na primeira visita, dessas, ao ambulatório.

Os resultados obtidos nos exames, juntamente com a análise dos sintomas clínicos apresentados pelas mulheres e os efeitos adversos, foram indicativos para avaliação do 5 efeito do medicamento fitoterápico à base de genisteína.

Exemplo 5 - Avaliação do uso do gel vaginal após 90 (noventa) dias de uso

A quarta visita ao ambulatório ocorreu 90 (noventa) 0 dias após o início do uso do gel vaginal. Nessa visita, nova avaliação dos sintomas clínicos e efeitos adversos foi realizada além das mulheres serem novamente submetidas aos exames de citologia hormonal e avaliação do pH, seguindo o mesmo protocolo utilizado na primeira visita, dessas, ao 5 ambulatório.

Nessa visita, as mulheres foram encaminhadas para a realização de exame de imagem, ultrassonografia via transvaginal, para avaliação endometrial e dosagens séricas de estradiol e FSH.

Exemplo 6 - Avaliação do uso do gel vaginal após 120 (cento e vinte) dias de uso

Após 120 (cento e vinte) dias do início do tratamento, as mulheres fizeram nova visita ao ambulatório para entrega dos resultados dos exames realizados nas visitas anteriores e orientação.

Os dados obtidos, como resultados durante todo o período de tratamento, foram tabulados em planilhas do Microsoft Excel® para arquivamento de informações e contagem de campos. Os dados foram submetidos a análises estatísticas realizadas por meio de um programa de computador usual àqueles com conhecimento na técnica. Para a presente invenção, o programa selecionado para uso foi o pacote estatístico SPSS para Windows.

Por meio da análise dos resultados obtidos, nota-se que não houve alteração significativa nas concentrações séricas de FSH (mUI/mL), estradiol (mg/dL) e do eco endometrial (mm) quando da comparação dos resultados obtidos do início ao final do tratamento, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2. Valores de FSH (mUI/mL), Estradiol (mg/dL) e Eco endometrial (mm) nos tempos 0 e 90 dias nos 2 grupos.

Grupo	Variável	Tempo (dias)	Mediana	V. máximo	V. mínimo	Mann-Whitney - p*
Isoflavona	FSH	0	60,5	80,0	48,0	
Placebo	FSH	0	57,0	70,0	48,0	0,138
Isoflavona	FSH	90	52,5	75,0	42,0	
Placebo	FSH	90	52,0	66,0	40,0	0,347
Isoflavona	Estradiol	0	30	48	20	
Placebo	Estradiol	0	30	49	20	0,689
Isoflavona	Estradiol	90	31	48	24	
Placebo	Estradiol	90	30	52	24	0,287
Isoflavona	Eco endometrial	0	3	5	1	

Placebo	Eco endometrial	0	2	4	1	0,625
Isoflavona	Eco endometrial	90	2	3	1	
Placebo	Eco endometrial	90	2	3	1	0,269

* as diferenças entre as medianas mostram resultado não estatisticamente significantes para o FSH, Estradiol e para o Eco endometrial (Mann-Whitney).

5 Os dados apresentados na Tabela 2 demonstram que não houve absorção do medicamento, assim como o eco endometrial não sofreu alteração, isto é, não houve ação no endométrio. Esse fato é de extrema relevância para análise da ação e efeito do medicamento, uma vez que não há interesse que o
10 referido medicamento tenha outra ação exceto a ação vaginal local.

A Tabela 3 mostra os dados obtidos na avaliação da ação vaginal do produto, por meio dos valores de índice de maturação do epitélio vaginal (índice de Meisels), nos dois
15 Grupos de mulheres submetidos ao tratamento em 3(três) tempos distintos, a saber: Tempo 0 (T_0) - início do tratamento; Tempo 1 (T_1) - após 30 dias e Tempo 2 (T_2) - após 90 dias.

20 Tabela 3. Valores de índice de Meisels nos grupos isoflavona e placebo nos 3 tempos.

Grupo	Tempo (dias)	Mediana	V. máximo	V. mínimo	Mann- Whitney
Isoflavona (n=30)	0	3,7	20,0	0,0	
Placebo (n=25)	0	0,0	15,0	0,0	0,302
Isoflavona (n=30)	30	27,5	65,0	0,0	
Placebo (n=25)	30	10,0	85,0	0,0	0,008
Isoflavona (n=30)	90	46,2	85,0	2,5	

Placebo (n=25)	90	20,0	55,0	0,0	<0,001
-------------------	----	------	------	-----	--------

Em uma comparação dos resultados mostrados na Tabela 3 para os Grupos Isoflavona e Grupo Placebo, nota-se que houve diferenças significativas já constatadas no T₁ e T₂ no grupo que utilizou isoflavonas por via vaginal, o mesmo não ocorrendo quando o produto utilizado foi o placebo.

Mais especificamente, é possível notar que os resultados obtidos relativos à ação vaginal do produto confirmam o fato da ação local do medicamento. Logo no início do tratamento, isto é, com 30 dias de uso do gel vaginal, observa-se a ação do produto no epitélio vaginal. Esse dado é importante, quando nos referimos às mulheres que apresentam alguma contraindicação ao uso de terapia hormonal e que não podem utilizar qualquer produto que apresente absorção.

Em relação à frequência dos sintomas vaginais, foi observado que houve melhora nos itens secura, prurido, dor/ardor e dispareunia, conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4. Frequência de sintomas vaginais nos tempos 0 e 90 dias nos 2 grupos.

	Dias tratamento	Sintomas vaginais	n (%) Grupo Isoflavona	n (%) Grupo Placebo
Secura	0	Ausente	0 (0)	0 (0)
	90	Ausente	12 (40)	5 (20)
Prurido	0	Ausente	8 (26,7)	0 (0)
	90	Ausente	29 (96,7)	5 (20)
Dor/ardor	0	Ausente	25 (83,3)	8 (32)
	90	Ausente	30 (100)	21 (84)
Dispareunia	0	Ausente	0 (0)	0 (0)
	90	Ausente	12 (40)	1 (4)

Entre as mulheres, que inicialmente apresentavam queixa de secura vaginal ao final do tratamento, 40% não mais referiam esse sintoma no Grupo I, ou seja, o grupo de mulheres em que foi usado e aplicado o gel vaginal de isoflavona compreendendo genisteína (5%), e 20% no Grupo II. O prurido não estava mais presente em 96,7% das mulheres no Grupo I e somente 20% das mulheres no Grupo II não se apresentavam com este sintoma. Quanto à queixa de dor/ardor, 100% referiram melhora no Grupo I e 84% no Grupo II. Quanto à dispareunia, 40% das mulheres do Grupo I relataram ter se beneficiado com o tratamento com gel vaginal e apenas 4% no Grupo II - placebo.

Exemplo 7: Seleção das mulheres a serem submetidas ao uso de isoflavona, placebo e estrogênio conjugado de equino:

Realizou-se ensaio clínico, placebo-controlado, randomizado, por período de três meses, em um grupo de mulheres após a menopausa.

A seleção das mulheres para fazer parte do estudo clínico seguiu os mesmos critérios que os descritos nos exemplos acima.

Exemplo 8 - Análise dos exames laboratoriais e distribuição das mulheres em dois grupos

Os exames solicitados na primeira visita das mulheres ao ambulatório foram avaliados e aquelas que preencheram os critérios de inclusão, exames laboratoriais de imagens e citológicos normais, foram distribuídas aleatoriamente em três grupos para início do tratamento.

Os grupos formados foram homogêneos quanto à idade das pacientes submetidas ao tratamento, tempo transcorrido após a menopausa e índice de massa corpórea.

5 O Grupo 1 compreendeu as mulheres selecionadas para uso e aplicação do gel vaginal de isoflavona compreendendo genisteína (5%). A aplicação foi local no epitélio vaginal, por meio de aplicadores vaginais de plástico, com marcador impresso de 1g. A recomendação foi que a aplicação fosse realizada diariamente e preferencialmente na parte da noite.

10 O Grupo 2 compreendeu as mulheres selecionadas para uso e aplicação do placebo, ou seja, o Grupo 2 serviu como grupo controle para a análise e acompanhamento dos resultados e efeitos obtidos com o tratamento. As mulheres do grupo controle fizeram uso e aplicação de um gel vaginal,
15 o qual era isento do princípio ativo. A aplicação foi local no epitélio vaginal, por meio de aplicadores vaginais de plástico, com marcador impresso de 1g. A recomendação foi que a aplicação fosse realizada diariamente e preferencialmente na parte da noite.

20 O Grupo 3 compreendeu as mulheres selecionadas para uso e aplicação de estrogênios conjugados ou controle positivo. A aplicação de cerca de 0,3mg de creme vaginal de estrogênios conjugados foi local, no epitélio vaginal, por meio de aplicadores vaginais de plástico, com marcador
25 impresso de 1g. A recomendação foi que a aplicação fosse realizada diariamente e preferencialmente na parte da noite.

As mulheres procederam com a aplicação diária do gel vaginal por períodos de 30 (trinta) dias, 90 (noventa) dias e 120 (cento e vinte) dias, conforme protocolo anterior

descrito. Ao término de cada período as mulheres retornaram ao ambulatório para avaliação do uso do medicamento.

Os dados obtidos, como resultados durante todo o período de tratamento, foram tabulados em planilhas do Microsoft Excel® para arquivamento de informações e contagem de campos. Os dados foram submetidos a análises estatísticas realizadas por meio de um programa de computador usual àqueles com conhecimento na técnica. Para a presente invenção, o programa selecionado para uso foi o pacote estatístico SPSS para Windows.

Os resultados foram obtidos por meio do estudo isolado dos três Grupos e são mostrados nas Tabelas 5, 6, 7 e 8 e Figuras 1, 2 e 3. Em seguida foi ainda realizado um estudo comparativo entre os diferentes Grupos, conforme Tabelas 9, 10 e 11 e figura 4. Um estudo comparativo dos resultados de FSH é mostrado na Tabela 11 e o estudo eco endometrial é mostrado na tabela 13.

Tabela 5. Distribuição de Idade (anos) nos 3 grupos.

Grupo\idade	Mediana	V. máximo	V. mínimo	Kruskal-Wallis (p)
Isoflavona (n=30)	57	69	52	
Placebo (n=25)	57	69	51	
EEC (n=20)	56	65	48	0,467

20

Pelos resultados mostrados na Tabela 5, observa-se que não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as medianas de idade nos 3 grupos (Kruskal-Wallis, $p=0,467$). O que demonstra que os Grupos foram pareados em relação à idade.

25

Os resultados de índice Meisels, que avaliam a maturação do epitélio vaginal, ou seja, quanto maior o índice, melhor as condições tróficas do epitélio vaginal obtidos para o Grupo I, são mostrados na Tabela 6 e mostraram que houve diferenças estatisticamente significantes entre os três tempos (Friedman, $p < 0,001$). O teste POST HOC de Dunn mostrou serem estatisticamente significantes as diferenças entre as medianas em todos os pares (0-30, 0-90 e 30-90).

10

Tabela 6. Valores de índice de Meisels nos tempos 0, 30 e 90 dias no grupo isoflavona (n=30)

Tempo (dias)	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo	Friedman (p)	Dunn (p) 0-30	Dunn (p) 0-90	Dunn (p) 30-90
0	3,7	20,0	0,0				
30	27,5	65,0	0,0				
90	46,2	85,0	2,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05

Os resultados de índice de Meisels obtidos para o Grupo II são mostrados na Tabela 7 e mostraram diferença estatisticamente significante entre as medianas de Índice Meisels no grupo placebo, nos 3 tempos (Friedman, $p < 0,001$). O teste POST HOC de Dunn mostra que as diferenças entre os pares 0-30 e 0-90 são estatisticamente significantes. Cabe salientar que este resultado só tem valor quando comparado a outros Grupos estudados.

15

20

Tabela 7. Valores de índice de Meisels nos tempos 0, 30 e 90 dias no grupo placebo (n=25)

Tempo (dias)	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo	Friedman (p)	Dunn (p) 0-30	Dunn (p) 0-90	Dunn (p) 30-90
0	0,0	15,0	0,0				

30	10,0	85,0	0,0				
90	20,0	55,0	0,0	<0,001	<0,010	<0,001	>0,05

Os resultados de índice de Meisels obtidos para o Grupo III são mostrados na Tabela 8 e também mostraram diferença estatisticamente significativa entre as medianas de Índice de Meisels, no grupo EEC, entre os tempos 3
5 tempos (Friedman, $p < ,001$). O teste POST HOC de Dunn mostra serem estatisticamente significantes apenas as diferenças entre as medianas dos pares 0-30 e 0-90.

10 Tabela 8. Valores de índice de Meisels nos tempos 0, 30 e 90 dias no grupo EEC (n=20)

Tempo (dias)	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo	Friedman (p)	Dunn (p) 0-30	Dunn (p) 0-90	Dunn (p) 30-90
0	0,0	10,0	0,0				
30	30,0	60,0	2,5				
90	50,0	65,0	15,0	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as medianas de Índice de Meisels no grupo EEC, entre os tempos 3 tempos (Friedman, $p < ,001$). O teste POST HOC de
15 Dunn mostra serem estatisticamente significantes apenas as diferenças entre as medianas dos pares 0-30 e 0-90.

Estudos comparativos dos resultados para o Índice Meisels também foram realizados.

20

Tabela 9. Comparação dos valores de Índice de Meisels no tempo 0, nos 3 grupos.

Grupo\Meisels (0 dias)	Mediana	V. máximo	V. mínimo	Kruskal- Wallis (p)
Isoflavona	3,7	20,0	0,0	
Placebo	0,0	15,0	0,0	
EEC	0,0	10,0	0,0	0,176

Tabela 10. Comparação dos valores de Índice de Meisels no tempo 30 dias, nos 3 grupos.

Grupo\Meisels (30 d)	Mediana	V. máximo	V. mínimo	Kruskal- Wallis	Dunn Iso- pla	Dunn Iso- EEC	Dunn Pla- EEC
Isoflavona	27,5	65,0	0,0				
Placebo	10,0	85,0	0,0				
EEC	30,0	60,0	2,5	0,003	<0,0 5	>0,05	<0,01

Tabela 11. Comparação dos valores de Índice de Meisels no tempo 90 dias, nos 3 grupos.

Grupo\Meisels 90 d	Mediana	V. máximo	V. mínimo	Kruskal- Wallis	Dunn Iso- pla	Dunn Iso- EEC	Dunn Pla- EEC
Isoflavona	46,2	85,0	2,5				
Placebo	20,0	55,0	0,0				
EEC	50,0	65,0	15,0	0,000	<0,0 01	>0,05	<0,00 1

Pelos resultados mostrados na Tabela 9, nota-se que não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as medianas de índice Meisels no tempo 0, entre os 3 grupos terapêuticos (Kruskal-Wallis, $p=0,176$). Entretanto, o mesmo não ocorreu ao analisar os resultados da Tabela 10. Na análise comparativa da Tabela 10, identificou-se diferença estatisticamente significativa entre as medianas de índice de Meisels aos 30 dias, entre os 3 grupos terapêuticos (Kruskal-Wallis, $p=0,003$). O teste POST HOC de Dunn mostra serem estatisticamente significantes as diferenças entre as medianas dos grupos placebo e isoflavona e placebo-EEC. Não houve diferença significativa entre os Grupos EEC e Isoflavona. O mesmo pode ser concluído pelos resultados da Tabela 11, onde houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas dos índices Meissels aos 90 dias, entre os 3 grupos

terapêuticos (Kruskal-Wallis, $p=0,000$). O teste POST HOC de Dunn mostra que as diferenças estatisticamente significantes ocorrem entre as medianas dos grupos Isoflavona-placebo e placebo-EEC. Não houve diferença
5 significativa entre os Grupos EEC e Isoflavona.

O estudo comparativo para os resultados de FSH mostra que não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as medianas de concentração de FSH inicial e aos 90 dias entre os 3 grupos terapêuticos
10 (Kruskal-Wallis, $p=0,176$ e $0,188$ respectivamente), conforme mostra a Tabela 12.

Tabela 12. Comparação das concentrações de FSH (mUI/mL) nos tempos 0 e 90 dias, nos 3 grupos

Grupo\FSH	Tempo (dias)	Mediana	V. máximo	V. mínimo	Kruskal-Wallis (p)
Isoflavona	0	60,5	80,0	48,0	0,176
Placebo	0	57,0	70,0	48,0	
EEC	0	59,0	70,0	48,0	
Isoflavona	90	52,5	75,0	42,0	0,188
Placebo	90	52,0	66,0	40,0	
EEC	90	55,0	68,0	47,0	

15

Comparativamente, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as medianas de Eco endometrial nos tempos 0 e 90 dias, entre os 3 grupos terapêuticos (Kruskal-Wallis, $p=0,652$ e $0,497$
20 respectivamente), conforme mostra a Tabela 13.

Tabela 13. Comparação dos resultados de Eco endometrial (mm) nos tempos 0 e 90 entre os 3 grupos.

Grupo\Eco	Tempo (dias)	Mediana	V. máximo	V. mínimo	Kruskal-Wallis (p)
Isoflavona	0	3	5	1	0,652
Placebo	0	2	4	1	
EEC	0	3	4	1	
Isoflavona	90	2	3	1	

Placebo	90	2	3	1	
EEC	90	2	3	1	0,497

Uma vez mostrados e analisados os resultados comparativos do uso do gel de isoflavona com o uso de estrogênio conjugado de equino (ECC), que é considerado o padrão ouro de tratamento, pode-se notar que o gel de isoflavona comporta-se de forma semelhante ao ECC, o que comprova a eficácia do gel de isoflavonas.

As manifestações atróficas vulvo-vaginais decorrentes do hipóestrogenismo de diferentes causas, especialmente após a menopausa, são prevalentes e constituem frequente motivo de consulta ginecológica. Os estrogênios utilizados por via vaginal são eficazes no tratamento, porém apresentam o inconveniente de absorção sistêmica com efeitos muitas vezes indesejáveis.

O contingente de mulheres que rejeitam, por algum motivo, a terapia hormonal e optam por uma terapia alternativa atinge cada vez um maior número de pacientes, tendo em vista o aumento da expectativa de vida e, também, em virtude das novas estratégias utilizadas para o diagnóstico e tratamento de afecções, em que a terapia hormonal é contra-indicada, destacando-se mulheres portadoras de câncer hormônio-dependente.

As concretizações da presente invenção mostram-se uma alternativa eficaz e segura ao uso dos estrogênios no tratamento das afecções atróficas genitais.

Os medicamentos ora propostos possuem uma ação exclusivamente local, evitando que haja absorção do produto pelo epitélio vaginal e causando uma ação indesejável em

outros tecidos, podendo ser utilizado por período prolongado, sem levar a alterações sistêmicas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica caracterizada por compreender: uma quantidade farmacologicamente ativa de uma substância disruptora endócrina e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a referida substância ativa ser um fitoestrogênio selecionado a partir de compostos orgânicos naturais de origem vegetal.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por referido fitoestrôgenio ser extraído de espécies do grupo das leguminosas (*Fabaceae*).

4. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada por referido fitoestrôgenio ser do gênero *Glycine*.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada por as espécies vegetais do grupo do gênero *Glycine* serem selecionadas dentre *Glycine albicans*, *Glycine aphyonota*, *Glycine arenaria*, *Glycine argyrea*, *Glycine canescens*, *Glycine clandestina*, *Glycine curvata*, *Glycine cyrtoloba*, *Glycine falcata*, *Glycine gracei*, *Glycine hirticaulis*, *Glycine hirticaulis subsp. leptosa*, *Glycine lactovirens*, *Glycine latifolia*, *Glycine latrobeana*, *Glycine microphylla*, *Glycine montis-douglas*, *Glycine peratosa*, *Glycine pescadrensis*, *Glycine pindanica*, *Glycine pullenii*, *Glycine rubiginosa*, *Glycine stenophita*, *Glycine syndetika*, *Glycine tabacina*, *Glycine tomentella* e *Glycine max*.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada por a espécie vegetal selecionada ser a espécie *Glycine max* Merr (isoflavona).

7. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizada por a isoflavona selecionada ser solúvel ou parcialmente solúvel em água e ainda, compreender tanto a forma glicosada quanto a forma aglicona.

8. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizada por o extrato vegetal compreender entre 0,5% a 80% de isoflavonas totais (genisteína, dadzeína e gliciteína).

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por o referido extrato vegetal compreender cerca de 40% de isoflavonas totais.

10. Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 8 ou 9, caracterizada por o referido extrato vegetal compreender cerca de 10% de isoflavonas totais.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por o extrato de isoflavona possuir uma solubilidade parcial em água.

12. Composição farmacêutica, caracterizada por compreender: uma quantidade farmacologicamente ativa de genisteína total isolada do extrato bruto de isoflavona e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada por a concentração de genisteína total (aglicona e glicona) variar entre 0,1 e 100%.

14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por a concentração de genisteína total (aglicona e glicona) no referido extrato ser em torno de 60% a 70%.

5 15. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 12 a 14, caracterizada por a concentração de genisteína na forma de glicona variar entre 40 a 80%.

10 16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada por a concentração de genisteína na forma de glicona variar entre 55 e 65%.

17. Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 15 ou 16, caracterizada por a concentração de genisteína na forma de glicona ser em torno de 60%.

15 18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada por a concentração de genisteína na forma de aglicona variar entre 0,1 e 10,0%.

20 19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada por a concentração de genisteína na forma de aglicona ser em torno de 1,0%.

20. Composição farmacêutica, caracterizada por compreender: uma quantidade farmacologicamente ativa de genisteína aglicona e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

25 21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada por a concentração de genisteína aglicona variar entre 0,1 e 10,0%, mas preferencialmente entre 05, e 1,5%.

22. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada por a concentração de genisteína na forma aglicona ser em torno de 1,0%.

23. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, caracterizada por serem utilizadas no tratamento e/ou prevenção das doenças decorrentes do hipoestrogenismo no trato genital inferior feminino, como produto para higiene pessoal feminina e como cosmético para firmeza e rejuvenescimento da pele.

24. Uso das composições farmacêuticas, conforme reivindicada de 1 a 22, caracterizado por ser na preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção das doenças decorrentes do hipoestrogenismo no trato genital inferior feminino.

25. Uso, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por referido medicamento ser utilizado como um produto para a higiene pessoal da mulher.

26. Uso, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por as formas farmacêuticas preferenciais do referido medicamento serem a pastosa e a líquida.

27. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 24 a 26, caracterizado por o referido medicamento estar sob a forma pastosa.

28. Uso, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por referido medicamento estar na forma de pomada, creme, pasta, gel, loção, ugmentos, supositórios, emulsões, adesivos, comprimidos ou anel vaginal.

29. Uso, de acordo com as reivindicações 27 e 28, caracterizado por referido medicamento estar na forma de um gel.

30. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 24 a 29, caracterizado por a via de administração do medicamento ser tópica.

5 31. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 24 a 30, caracterizado por cerca de 5,0mL do fármaco na forma de gel ser aplicado à mulher, preferencialmente 1 (uma) vez ao dia.

10 32. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 24 a 31, caracterizado pela dose diária da composição farmacêutica à base de isoflavonas totais ser de cerca de 40,0mg.

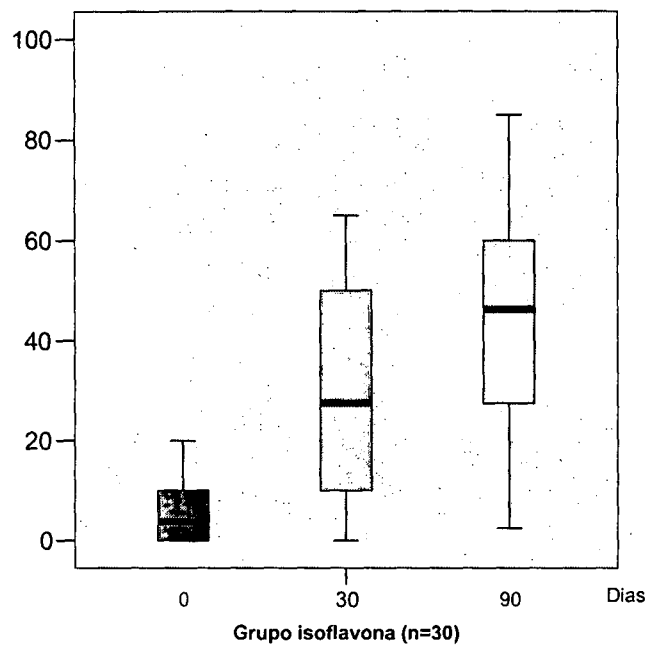


FIGURA 1

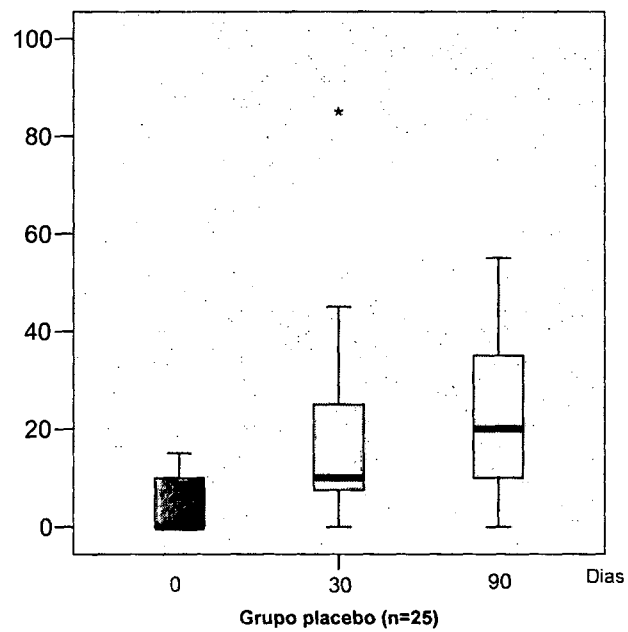


FIGURA 2

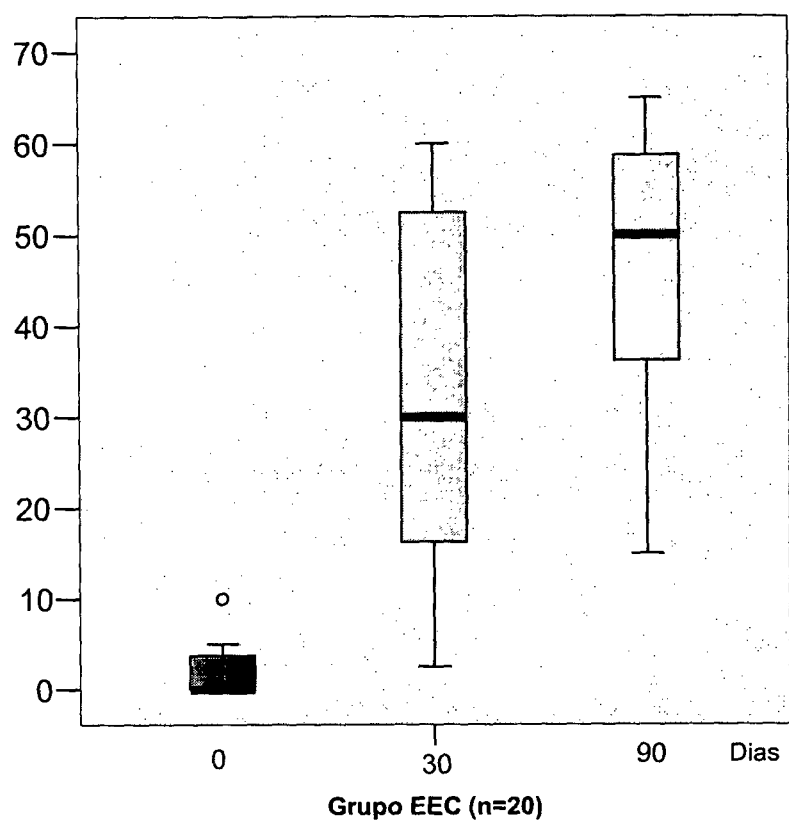


FIGURA 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2012/000101

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 36/48 (2006.01), A61K 31/352 (2006.01), A61K 131/00 (2006.01), A61P 5/30 (2006.01)

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 36/48 (2006.01), A61K 31/352 (2006.01), A61P 5/30 (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Banco de teses - CAPES, Google acadêmico

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, MEDLINE, WPI DATA, EMBASE, Biosis Previews, SciSearch

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1038531 A2 (AJINOMOTO KK [JP])	1-3; 7-17; 20; 23-24
Y	27 September 2000 (2000-09-27) the whole document	4-6; 18-19
X	EP 1348439 B1 (MARFARMA HOLDING S P A [IT])	1-3; 12-13; 23-30
Y	10 August 2005 (2005-08-10) page 2, Exemple, Claims	4-7; 31-32
X	WO 2007000193 A1 (ZEDI ERNST [CH])	1-3; 20-22
Y	04 January 2007 (2007-01-04) the whole document	4-6; 31-32

☒ 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 application or patent 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

18 June 2012

Date of mailing of the international search report

290612

Name and mailing address of the ISA/


 INSTITUTO NACIONAL DA
 PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 Rua Sao Bento nº 1, 17ª andar
 cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ

Facsimile No.

Authorized officer

Giany Oliveira de Melo

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2012/000101

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	TEDESCHI, C et al. Comparison of vaginal gel isoflavones versus no topical treatment in vaginal dystrophy: results of a preliminary prospective study. Gynecological Endocrinology, 2012. Published online on 09 February 2012, pages 1-3 the whole document	1-4; 23-30
X	MORGANTE, G et al. Valutazione della somministrazione di isoflavoni di soia per via vaginale nel trattamento dei disturbi vulvovaginali in postmenopausa. Gazzeta Medica Italiana – Archivio per le Scienze Mediche, 2003. Vol. 162, no. 5, pages 117-120. the whole document	1-3; 23-28; 30
Y		4-7; 29; 31-32
X	LE DONNE, M et al. The effect of vaginally administered genistein in comparison with hyaluronic acid on atrophic epithelium in postmenopause. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2011. Vol. 283, no. 6, páginas 1319-1323 Published online on 25 july 2010. the whole document	1-2; 23-28; 30
Y		3-7; 29; 31-32
X	CARRÃO-PANIZZI, MC et al. Efeitos de genótipos, ambientes e de tratamentos hidrotérmicos na concentração de isoflavonas agliconas em grãos de soja. Pesquisa Agropecuária Brasileira 2003. Vol. 38, no. 8, pages 897-902. Abstract, table, 2 and conclusion	3-6
Y		11; 18-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/BR2012/000101

EP 1038531 A2	2000-09-27	EP 1038531 A3	2003-04-16
		JP 2000262244 A	2000-09-26
-----	-----	-----	-----
EP 1348439 B1	2005-08-10	AT 301466 T	2005-08-15
		DE 60301221 D1	2005-09-15
		EP 1348439 A1	2003-10-01
		IT MI20020665 D0	2002-03-29
-----	-----	-----	-----
WO 2007000193 A1	2007-01-04	AT 520396 T	2011-09-15
		BR PI0612848 A2	2010-11-30
		CN 101212964 A	2008-07-02
		EP 1904053 A1	2008-04-02
		ES 2369928 T3	2011-12-09
		JP 2008544963 A	2008-12-11
		KR 20080020643 A	2008-03-05
		US 2009035336 A1	2009-02-05
		WO 2007000193 A9	2007-12-13
-----	-----	-----	-----

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional Nº

PCT/BR2012/000101

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

A61K 36/48 (2006.01), A61K 31/352 (2006.01), A61K 131/00 (2006.01), A61P 5/30 (2006.01)

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

A61K 36/48 (2006.01), A61K 31/352 (2006.01), A61P 5/30 (2006.01)

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

Banco de teses - CAPES, Google acadêmico

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

EPODOC, MEDLINE, WPI DATA, EMBASE, Biosis Previews, SciSearch

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado.	Relevante para as reivindicações Nº
X	EP 1038531 A2 (AJINOMOTO KK [JP]) 27 setembro 2000 (2000-09-27)	1-3; 7-17; 20; 23-24
Y	todo o documento	4-6; 18-19
X	EP 1348439 B1 (MARFARMA HOLDING S P A [IT]) 10 agosto 2005 (2005-08-10)	1-3; 12-13; 23-30
Y	página 2, Exemplo, Reivindicações	4-7; 31-32
X	WO 2007000193 A1 (ZEDI ERNST [CH]) 04 janeiro 2007 (2007-01-04)	1-3; 20-22
Y	todo o documento	4-6; 31-32

☒ Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C☒ Ver o anexo de famílias das patentes

* Categorias especiais dos documentos citados:

"A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.

"E" pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional

"L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinar a data de outra citação ou por outra razão especial

"O" documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.

"P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada.

"T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não conflita com o depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção.

"X" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente.

"Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com um outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.

"&" documento membro da mesma família de patentes.

Data da conclusão da pesquisa internacional

18 junho 2012

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

290612

Nome e endereço postal da ISA/BR



INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua São Bento nº 1, 17º andar
cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ
+55 21 3037-3663

Nº de fax:

Funcionário autorizado

Giany Oliveira de Melo

Nº de telefone:

+55 21 3037-3493/3742

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
P,X	TEDESCHI, C et al. Comparison of vaginal gel isoflavones versus no topical treatment in vaginal dystrophy: results of a preliminary prospective study. Gynecological Endocrinology, 2012. Publicado online em 9 fevereiro 2012, páginas 1-3. todo o documento	1-4; 23-30
X	MORGANTE, G et al. Valutazione della somministrazione di isoflavoni di soia per via vaginale nel trattamento dei disturbi vulvovaginali in postmenopausa. Gazzeta Medica Italiana – Archivio per le Scienze Mediche, 2003. Vol. 162, no. 5, páginas 117-120. todo o documento	1-3; 23-28; 30
Y		4-7; 29; 31-32
X	LE DONNE, M et al. The effect of vaginally administered genistein in comparison with hyaluronic acid on atrophic epithelium in postmenopause. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2011. Vol. 283, no. 6, páginas 1319-1323. Publicado online em 25 junho 2010. todo o documento	1-2; 23-28; 30
Y		3-7; 29; 31-32
X	CARRÃO-PANIZZI, MC et al. Efeitos de genótipos, ambientes e de tratamentos hidrotérmicos na concentração de isoflavonas agliconas em grãos de soja. Pesquisa Agropecuária Brasileira 2003. Vol. 38, no. 8, páginas 897-902. Resumo, tabela 2 e conclusão	3-6
Y		11; 18-19

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Informação relativa a membros da família da patentes

Depósito internacional Nº

PCT/BR2012/000101

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
EP 1038531 A2	2000-09-27	EP 1038531 A3 JP 2000262244 A	2003-04-16 2000-09-26
EP 1348439 B1	2005-08-10	AT 301466 T DE 60301221 D1 EP 1348439 A1 IT MI20020665 D0	2005-08-15 2005-09-15 2003-10-01 2002-03-29
WO 2007000193 A1	2007-01-04	AT 520396 T BR PI0612848 A2 CN 101212964 A EP 1904053 A1 ES 2369928 T3 JP 2008544963 A KR 20080020643 A US 2009035336 A1 WO 2007000193 A9	2011-09-15 2010-11-30 2008-07-02 2008-04-02 2011-12-09 2008-12-11 2008-03-05 2009-02-05 2007-12-13