

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **015577**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2011.10.31

(51) Int. Cl. **A61K 36/185** (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)

(21) Номер заявки
200801698

(22) Дата подачи заявки
2006.12.13

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ВАГИНЕ

(31) **MI2006A000122**

(32) **2006.01.25**

(33) **IT**

(43) **2009.04.28**

(86) **PCT/EP2006/069643**

(87) **WO 2007/085327 2007.08.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПОЛИХЕМ С.А. (LU)

(72) Изобретатель:
Ди Скиена Мишель (IT)

(74) Представитель:
Гончаров В.В. (BY)

(56) **WO-A-02085393**

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

WO-A-02076410
DE-U1-20320103

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

YASUKAWA K. ET AL.: "Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ear oedema in mice". PHYTOTHERAPY RESEARCH, 1993, UNITED KINGDOM, vol. 7, no. 2, 1993, pages 185-189, XP009082604, ISSN: 0951-418X, abstract

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

(57) Предметом настоящего изобретения являются лекарственные композиции для применения в вагине, содержащие люпулус (*Humulus lupulus*) и наполнитель, пригодный для применения в области вагины или наружных женских половых органов, для лечения вагинальной сухости (атрофический вагинит) и нарушений, связанных с ней: зуда, ощущения жжения, сухости, диспареунии; они также особенно полезны для замедления и ослабления изменений физиологической трофики тканей и слизистой оболочки вульвы и вагины.

B1**015577****015577 B1**

Предметом данного изобретения являются лекарственные композиции, применяемые в вагине и содержащие в качестве активного ингредиента люпулус (*Humulus lupulus*), для приготовления лекарственных средств или продуктов косметики или санитарии, применяемых в области вагины или вульвы и пригодных для лечения вагинальной сухости (атрофического вагинита) и нарушений, связанных с ней: зуда, ощущения жжения, сухости, диспареунии; они также особенно полезны для замедления и ослабления изменений физиологической трофики тканей и слизистой оболочки вульвы и вагины.

Вагинальная сухость (атрофический вагинит) может происходить по различным причинам, включая патологические, но чаще всего - от парафизиологических условий, весьма обычных при менопаузе и вызываемых постепенным уменьшением эстрогенов, циркулирующих в крови (гипоэстрогемия); это физиологическое уменьшение эстрогенов влечет за собой уменьшение клеточного гликогена и последующее изменение pH вагины и бактериальной флоры сапрофитов.

Это состояние отличается характерными симптомами, затрагивающими ткани гениталий и слизистую оболочку, например ощущением жжения, раздражением, сухостью; оно может в дальнейшем переходить в настоящие патологии, например микотические инфекции (*Kandida*); вагинальная сухость может, кроме того, вызывать существенные трудности при сексуальных отношениях (диспареуния).

Следовательно, становится понятным, что вагинальная сухость может оказывать отрицательное влияние на качество жизни женщины с физической, эмоциональной и психологической точек зрения.

Терапия локальным способом с помощью синтезированных эстрогенов (например, *promestriene*) известна как способ лечения атрофических вагинитов, но ее применение не исключает нежелательные побочные эффекты, даже весьма серьезные, например влагозадержание и стимулирование опухолевых рецепторов, таких как опухолевый рецептор молочной железы. Кроме того, синтезированные эстрогены запрещены в косметике или любом нефармакологическом применении именно из-за их сильных побочных эффектов.

Люпулус является растением, широко распространенным в природе; наиболее известно его применение для производства пива, которому он придает особую горечь.

Фитокомплекс растения содержит следующие фторглюциновые соединения: 3-изопентенилфторизовалерофенон, гумулон, адгумулон, когумулон, лупулон, колупулон, адлупулон; флавоноиды и халконы: 6-изопентенилнارينгенин, ксантогумол, изоксантогумол, кверцетин, *kaempferol* и глюкозиды; эфирное масло, содержащее альфа-кариофиллен, мирцен, бета-кариофиллен, фарнезен, линалоол, 2-метилбут-3-ен-2-ол, 3-метилбут-2-ен-1-ал, 2,3,5-тритиогексан, 2-метилпропановую кислоту и т.д.; полифенолы (M. Rossi - *Mother Tinctures in phytotherapy* - Studio Editions - М. Росси "Маточные настойки в фитотерапии", издание Studio).

Фитокомплекс растения характеризуется интересными отличительными свойствами, например он ингибирует рост бактерий и грибов (3-изопентенилфторизовалерофенон, горькие (*bitter*) кислоты и т.д.); обладает защитным эффектом для капилляров крови (полифенолы и т.д.); обладает антиандрогенными свойствами (М. Росси, в упомянутой работе); он стимулирует, обновляет и нормализует тонус и опухлость кожи и прилежащих структур (фитостеролы и т.п.).

В фитотерапии люпулус и его экстракты употребляются орально при нарушениях сна и спазмофилии, в особенности в менопаузе; он применяется локально при микотическом дерматите.

Известно также, что в области косметики люпулус и его экстракты применяются в качестве фито-косметических функциональных веществ, имеющих стимулирующее, тонизирующее или укрепляющее действие (G. Proserpio, E. Bardi, A.M. Massera - *Cosmetic Index* - Sinerga Ed. - Г. Просперлио, И. Барди, А.М. Массера "Указатель косметических средств", изд.-во "Синерга").

В качестве прототипа принята публикация международной заявки WO 2002/085393 A1, в которой представлен экстракт из хмеля, полученный из хмелевых шишек определенных разновидностей хмеля и содержащий, в первую очередь, компоненты пренилфлавоноидов в концентрации, обеспечивающей наличие у готового изделия эстрогенных свойств. Данное изобретение раскрывает использование указанных экстрактов хмеля в медицинских препаратах с эстрогенными свойствами, наличие которых, как указывалось выше, не исключает нежелательные побочные эффекты, например влагозадержание и стимулирование опухолеобразующих процессов, таких как опухоль молочной железы. Следовательно, известные из прототипа экстракты хмеля весьма избирательны в своем применении.

Задачей изобретения является определение применения сохраняющих в наибольшей степени свойства свежесрезанных растений композиций, содержащих в качестве активного ингредиента люпулус, для приготовления лекарственных средств или продуктов косметики или санитарии, применяемых для лечения проявлений измененной трофики слизистой оболочки и тканей вагины и вульвы, особенно полезных для лечения вагинальной сухости (атрофического вагинита) и нарушений, связанных с ней: зуда, ощущения жжения, сухости, диспареунии; причем применение композиций по заявленному изобретению должно характеризоваться таким содержанием экстракта хмеля, которое сводит к минимуму его эстрогенные свойства по сравнению с приведенным прототипом, который, напротив, направлен на наличие в композиции эстрогенных свойств.

Неожиданно выяснилось, что экстракт люпулуса, локально применяемый в области вагины, оказался эффективным для уменьшения вагинальной сухости и нарушений, связанных с атрофическим вагинитом, таких как зуд, ощущение жжения, воспаление или отек и диспареуния.

Экстракты люпулуса, например сухой экстракт, мягкий экстракт, жидкий экстракт, гликолевый экстракт и т.д., обычно получают, используя высушенное растение, которое подвергают экстракции с помощью соответствующих растворителей (например, воды, этанола, глицерина, пропиленгликоля и т.д.) путем нагревания; остаток экстракционного растворителя удаляют при необходимости (сухой экстракт, мягкий экстракт и др.), также используя тепло.

Ясно, что эти экстракты, как в случае придания определенного вида используемому веществу растения (высушенное растение), так и при использовании тепла в процессе производства, подвергаются более или менее заметным изменениям - денатурированию.

Маточная настойка (Т.М.) является экстрактом, получаемым из свежесрезанного растения, растущего в его природном месте обитания и сорванного в его целительный период, что точно определяется французской фармакопеей (Ph, Fr) VII (F.Bettiol - Manual of galenic preparations - New Techniques, ed. 1996; - Ф. Беттиол "Руководство по галеновым препаратам - новые технологии", изд. 1996 г.).

Процесс экстракции проводят при температуре окружающей среды, а процедура экстрагирования хорошо определяется с помощью точных указаний, перечисленных в упомянутой французской фармакопее или в немецкой гомеопатической фармакопее (Homeopatische ArzneiBuch 1.3 Nachtrag - H.A.B. 1.3).

Например, маточную настойку получают путем использования молодых шишечек, сорванных в сентябре-октябре; их просеивают для получения люпулина, который вымачивают при непрерывном помешивании в водно-спиртовом растворе в концентрации, достаточной для получения конечной пробы 60°; вымачивание продолжают в течение 3 недель, и в конце его производят фильтрацию; получаемая жидкость является маточной настойкой (М. Росси, в упомянутой работе).

Понятно, что фитокомплекс, представленный в маточной настойке, является тем самым комплексом, который сохраняет в наибольшей степени отличительные характерные признаки, представленные в свежесрезанных растениях.

Следовательно, композиции, предлагаемые в данном изобретении, особенно полезны для лечения проявлений измененной трофики слизистой оболочки и тканей вагины и вульвы.

Описание изобретения

Предметом данного изобретения является применение люпулуса для приготовления лекарственных средств для лечения проявлений измененной трофики слизистой оболочки и тканей вагины и вульвы.

В частности, предмет данного изобретения представляется применением люпулуса для лечения вагинальной сухости и соответствующих нарушений, например ощущения жжения, зуда, воспаления, отеков или диспареунии.

Препараты из люпулуса, преимущественно полутвердые или жидкие, в виде пасты, геля, мази, вспененного материала или промывочной жидкости, имеющие содержание люпулуса от 0,5 до 25 вес.%, более предпочтительно от 0,1 до 15 вес.% и еще более предпочтительно от 0,5 до 5 вес.%, эффективны для применения в области вагины и/или вульвы для лечения проявлений измененной трофики слизистой оболочки вагины и внешних гениталиев, например ощущения жжения, зуда, воспаления, отека или диспареунии.

Твердые препараты из люпулуса в виде прокладок, тампонов, вагинальных компрессов, имеющих содержание люпулуса от 1 до 200 мг на унифицированную дозу, более предпочтительно от 5 до 100 мг на унифицированную дозу и еще более предпочтительно от 10 до 50 мг на унифицированную дозу, эффективны для применения в области вагины для лечения проявлений измененной трофики слизистой оболочки вагины, например вагинальной сухости, ощущения жжения, зуда, воспаления, отека или диспареунии.

Фармацевтические композиции приготавливаются в соответствии с обычными технологиями, используя совместимые наполнители и приемлемые в фармакологии носители, и могут содержать в комплексе другие активные ингредиенты с взаимодействующей или в любом случае полезной активностью. Примерами таких композиций, приготавливаемых в соответствии с данным изобретением, являются пасты, мази, гели, вспененные материалы, промывочные жидкости, растворы, эмульсии или суспензии для применения в области вагины или наружных гениталиев; кроме того, компрессы, тампоны, капсулы или прокладки для применения в вагине; формы, подходящие для замедленного растворения и для продленного высвобождения активного ингредиента.

Более конкретно, композиции, приготавливаемые в соответствии с данным изобретением, могут содержать наполнительную основу, предпочтительно липосомную, отличающуюся характерными свойствами, например высокой увлажняющей активностью и заметным смазывающим действием, которая повышает и содействует усилению отличительных свойств люпулуса и его экстрактов, в частности отличительных свойств маточной настойки. Упомянутый наполнитель обычно присутствует в количестве 0,01-15 вес.%, предпочтительно 0,1-10 вес.% и еще более предпочтительно 0,5-5 вес.%.

Лекарственные средства по данному изобретению, которые содержат липосомную наполнительную основу, изготавливаются путем диспергирования одного или нескольких фосфолипидных, сфинголипидных, гликолипидных или протеолипидных веществ вместе с экстрактами люпулуса в растворе или в водной смеси растворов. Упомянутые вещества благодаря их природной способности формирования двойного слоя при гидрировании выполняют функцию пластиков с липосомной транспортной структурой.

Липосомные взвеси в соответствии с данным изобретением могут, кроме того, содержать дополняющие их до 100% одно или несколько следующих соединений:

1) агенты, модулирующие температуру фазового перехода гель/жидкость, например холестерин или его эфиры, типичные для любого фосфолипида;

2) ионизированные вещества, которые при pH данного препарата являются частично или полностью диссоциированными, следовательно, они действуют как ионы, способные сообщать липосомной поверхности общий положительный или отрицательный заряд. Примерами таких веществ являются диацетилфосфат, фосфолипидная кислота, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, стеариламин, кардиолипин;

3) антиокислители, способные ингибировать перокисление двойных связей в жирных кислотах, содержащихся в липидных веществах. Примерами этих веществ являются токоферолы и их эфиры, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол и бета-каротен, аскорбиновая кислота и ее производные;

4) хелатирующие агенты, способные к комплексообразованию с многовалентными связями ионов металла, которые могут действовать в качестве центров агрегации липосомных структур или как катализаторы окислительных реакций;

5) гидратирующие агенты, способные повышать удельную активность липосомной системы, например спирты, полигидроксилированные гликоли, мукополисахариды и т.п.;

6) терморегуляторы вязкости и мукоадгезивы, например полиоксиэтилен, полиоксипропиленовый полимер, полиоксиэтиленовые-полиоксипропиленовые блок-сополимеры (известные под торговым наименованием Lutrol F127);

7) противоотечные средства, например сухие, водные, водно-спиртовые или водно-гликолевые экстракты ромашки, мальвы, алтея аптечного и т.п.;

8) заживляющие агенты, например экстракты *Triticum vulgare*, *Centella asiatica*, гиалуроновая кислота и производные и т.п.;

9) дезинфицирующие или антибактериальные агенты, такие как эфиры парагидрооксибензойных кислот, бензойная кислота и ее эфиры, сорбиновая кислота и ее соли, дегидрацетовая кислота и ее соли; противогрибковые агенты, например нистатин, натаницин, амфотерицин, кандицидин, мепартрицин, миконазол, эконазол, тиокконазол, циклопирокс, и их соли; антибиотики, например хлорамфеникол, метронидазол, нифурател, карфециллин, окситетрациклин, клиндамицин, пентамицин и т.д.; противовоспалительные агенты, например диклофенак, ибупрофен, напроксен, флюноксапрофен, бензидамин и т.д.; пробиотики, например *Lactobacillus fermentum* и др.; кислотообразователи, например молочная кислота, уксусная кислота, аскорбиновая кислота, пирролидонкарбоновая кислота и др.; увлажнители, например глицерин, пропиленгликоль, полигликоли и т.д.;

10) любые другие наполнители, такие как ароматизаторы и эссенции, красители и т.п.;

11) вода.

Композиции и их применение описаны более ясно в следующих примерах, никоим образом не ограничивающих изобретение.

Пример 1.

Лекарственное средство в виде геля изготавливают с помощью следующей композиции (в вес.%):

Маточная настойка люпулус	1
Пропиленгликоль	13
Карбопол* 980	0,75
Соевый лецитин	0,8
Холестерин	0,20
Ацетат витамина E	0,02
Гиалуронат натрия	0,05
Нипагин натрия	0,36
Нипазол натрия	0,04
Imidazolidinilurea	0,20
Бинариевая ЭДТУ	0,10
Триэтаноламин	0,2
Дистиллированная вода U.P., добавка (q.d.s.)	до 100

Термин "карбопол" означает гомополимеры акриловой кислоты, сшитые полиалкениловым полиэфиром.

а) Следующие ингредиенты растворяют в дистиллированной воде U.P., 55 вес. %: нипагин натрия 0,36% - нипазол натрия 0,04% - imidazolidinilurea 0,20%, бинатриевая ЭДТУ 0,10% - гиалуронат натрия 0,05%.

б) Следующие ингредиенты растворяют в этиловом спирте, 5 вес. %: ацетат витамина Е 0,02% - соевый лецитин 0,8% - холестерин 0,20%.

с) объединяют а) и б) и после недолгого перемешивания удаляют этанол при пониженном давлении, чтобы получить липосомную композицию. Добавляют пропиленгликоль 13% - маточную настойку люпулус.

д) Карбопол* 980 0,75% подвергают диспергированию в дистиллированной воде U.P. 23,28% и добавляют триэтаноламин 0,2%, чтобы получить превращение в гель полимера.

е) объединяют д) и с), перемешивая смесь до полной однородности.

Пример 2.

Лекарственное средство в виде гелеобразной пасты приготавливают с помощью следующей композиции (в вес. %):

Маточная настойка люпулус	1
Пропиленгликоль	13
Карбопол* 980	0,75
Соевый лецитин	0,8
Холестерин	0,20
Ацетат витамина Е	0,02
Гиалуронат натрия	0,025
Нипагин натрия	0,36
Нипазол натрия	0,04
Imidazolidinilurea	0,20
Бинатриевая ЭДТУ	0,10
Триэтаноламин	0,2
Дистиллированная вода U.P., добавка	до 100

Процедура подобна описанной в примере 1.

Пример 3.

Лекарственное средство приготавливается в виде жидкой пасты с помощью следующей композиции (в вес. %):

Маточная настойка люпулус	1
Пропиленгликоль	13
Карбопол* 980	0,75
Соевый лецитин	0,64
Холестерин	0,16
Ацетат витамина Е	0,02
Гиалуронат натрия	0,025
Нипагин натрия	0,36
Нипазол натрия	0,04
Imidazolidinilurea	0,20
Бинатриевая ЭДТУ	0,10
Триэтаноламин	0,2
Дистиллированная вода U.P., добавка	до 100

Процедура подобна описанной в примере 1.

Пример 4.

Гель, основанный на экстракте люпулуса и приготавливаемый в соответствии с примером 1, испытывали на 10 женщинах в состоянии после менопаузы в возрасте между 45 и 70 годами с объективными и субъективными симптомами мочеполовой атрофии. Гель накладывался на наружные гениталии 10 женщин в дозе 1-2 г в день в течение 30 дней.

Во время двух посещений при определении исходного уровня и по результатам контроля оценивалась эффективность лечения по вульво-вагинальным объективным симптомам (отек, эритема, подтекания, атрофия гениталиев). Субъективные мочеполовые симптомы (зуд, ощущение жжения) оценивались ежедневно испытываемыми и заносились в журнал. Все оценки делались по полуколичественной шкале от 1 (отсутствие симптома) до 4 (максимальная тяжесть симптома).

Результаты удостоверяли уменьшение частоты и интенсивности всех симптомов и высокий показатель безопасности.

Пример 5.

Гелевое лекарственное средство, приготовленное по способу, описанному в примере 1, испытывали на 100 взрослых женщинах, пораженных вагинальной сухостью и другими нарушениями, связанными с атрофией гениталиев. Каждая женщина вводила упомянутый продукт глубоко в вагину посредством канюли с дозой 2,5 г геля в день в течение одной недели с последующими двумя приемами в неделю в течение других 11 недель. Первичный параметр эффективности состоял из оценки вагинальной сухости с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS). Вторичные параметры содержали оценку всех других объективных и субъективных соответствующих симптомов (зуд, ощущение жжения, диспареуния, воспаление/отек вагины и сыпь), оцениваемых посредством 4-балльной шкалы, а также наличие абразии вагины и дисэпителиализации.

Результаты показаны на фиг. 1-3.

Результаты показывают заметный эффект продукта, испытанного как при вагинальной сухости, так и при других симптомах, которые уменьшались статистически значительным образом, начиная с первой недели лечения без проявляющихся нежелательных побочных эффектов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение люпулуса для приготовления лекарственного средства для лечения атрофической вульво-вагинальной и/или вагинальной сухости и/или нарушений, связанных с ней, в котором содержание люпулуса находится от 0,1 до 15 вес.% относительно веса лекарственного средства.

2. Применение по п.1, в котором упомянутые связанные нарушения выбираются из зуда, ощущения жжения, сухости, изменений трофики тканей и/или слизистой оболочки вульвы и/или вагины.

3. Применение по любому из предшествующих пунктов, в котором люпулус применяется в виде экстракта.

4. Применение по п.3, в котором упомянутый экстракт выбирается из маточной настойки, водно-спиртового экстракта свежесобранных растений и/или водно-спиртового мацерата свежесобранных растений.

5. Применение по любому из предшествующих пунктов, в котором содержание люпулуса находится от 0,5 до 5 вес.% относительно веса лекарственного средства.

6. Применение по любому из предшествующих пунктов, в котором упомянутое лекарственное средство предназначено для локального применения.

7. Применение по п.6, в котором упомянутое лекарственное средство используется в виде пасты, геля, промывочной жидкости, мази, вспененного вещества, раствора, эмульсии или суспензии.

8. Применение по любому из предшествующих пунктов, в котором упомянутое лекарственное средство содержит по крайней мере один приемлемый в фармакологии наполнитель.

9. Применение по п.8, в котором упомянутый наполнитель является липосомным наполнителем.

10. Применение по п.9, в котором упомянутый липосомный наполнитель состоит из одного или нескольких фосфолипидов, сфинголипидов, гликолипидов, протеолипидов и водной фазы.

11. Применение по любому из пп.8-10, в котором содержание упомянутого наполнителя находится от 0,01 до 15 вес.% относительно веса лекарственного средства.

12. Применение по любому из пп.8-10, в котором содержание упомянутого наполнителя находится от 0,1 до 10 вес.% относительно веса лекарственного средства.

13. Применение по любому из пп.8-10, в котором содержание упомянутого наполнителя находится от 0,5 до 5 вес.% относительно веса лекарственного средства.

14. Применение по любому из предшествующих пунктов, в котором упомянутое лекарственное средство содержит один или несколько ингредиентов, выбираемых из холестерина и его эфиров, ионизирующих агентов, антиоксидантов, хелатообразующих агентов, гидратирующих агентов, терморегуляторов вязкости, противоотечных средств, дезинфектантов и/или антибактериальных агентов, ароматических веществ, эссенций и/или красителей.

15. Применение по любому из предшествующих пунктов, в котором упомянутое лекарственное средство содержит по крайней мере один полимер.

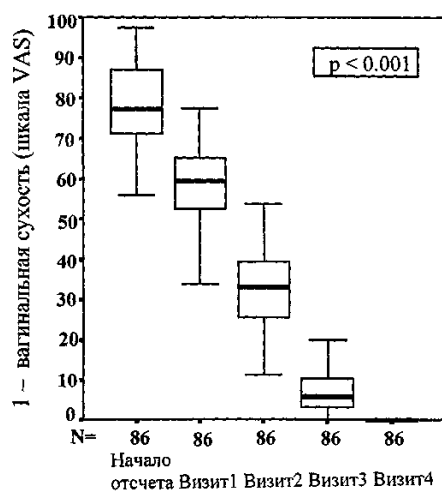
16. Применение по п.15, в котором упомянутый полимер является терморегулятором вязкости.

17. Применение по п.16, в котором упомянутый полимер выбирается из гомополимеров акриловой кислоты, сшиваемых с полиалкениловым полиэфиром, полиоксиэтилен-полиоксипропиленового блок-сополимера, целлюлозных или акриловых производных, альгинатов, коллагена, гиалуроновой кислоты или ее производных, хитозана или его производных.

18. Применение по любому из предшествующих пунктов, в котором упомянутое лекарственное средство содержит гидратирующие агенты, выбираемые из спиртов, полигидроксильных гликолей, мукополисахаридов, молочной кислоты или ее солей, 2-пирролидонкарбоновой кислоты или ее солей, растительных или минеральных масел, силоксанов и производных.

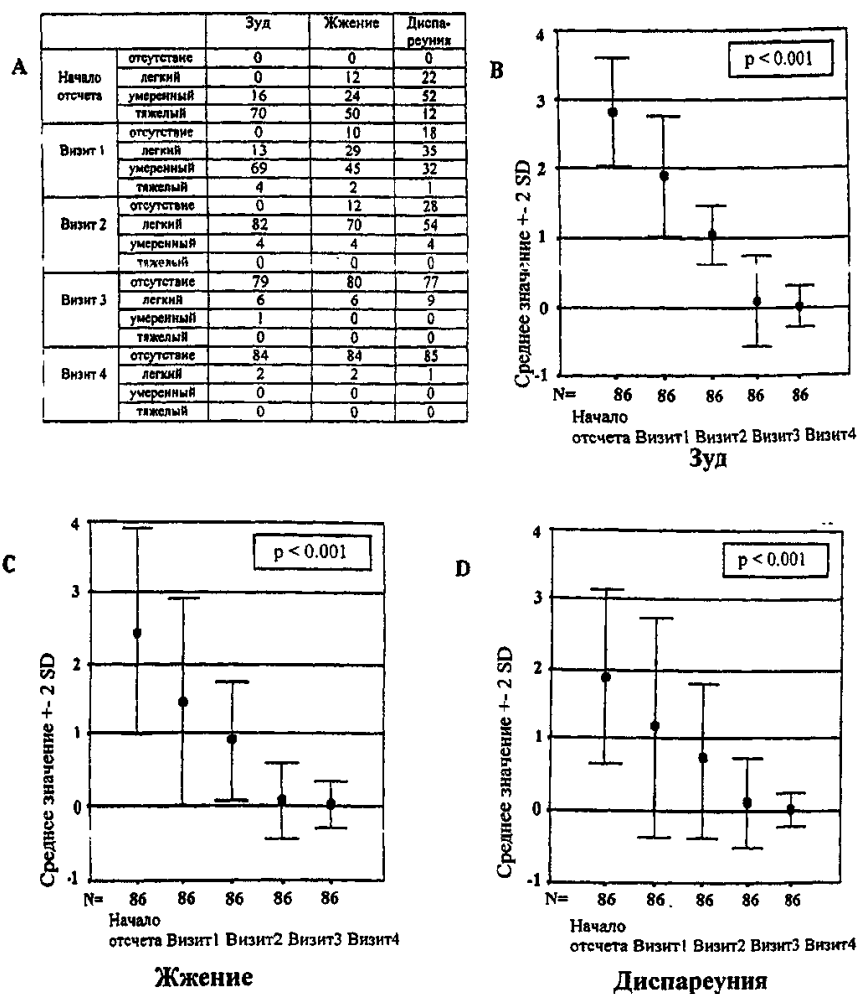
19. Применение по любому из предшествующих пунктов, в котором упомянутое лекарственное средство содержит этанол и/или другие приемлемые в фармакологии растворители.

Вагинальная сухость (визуальная аналоговая шкала, VAS) у женщины после менопаузы, излечиваемая испытываемым продуктом в течение 12 недель (визит 1 - 8 дней, визит 2 - 28 дней, визит 3 - 56 дней, визит 4 - 84 дня)



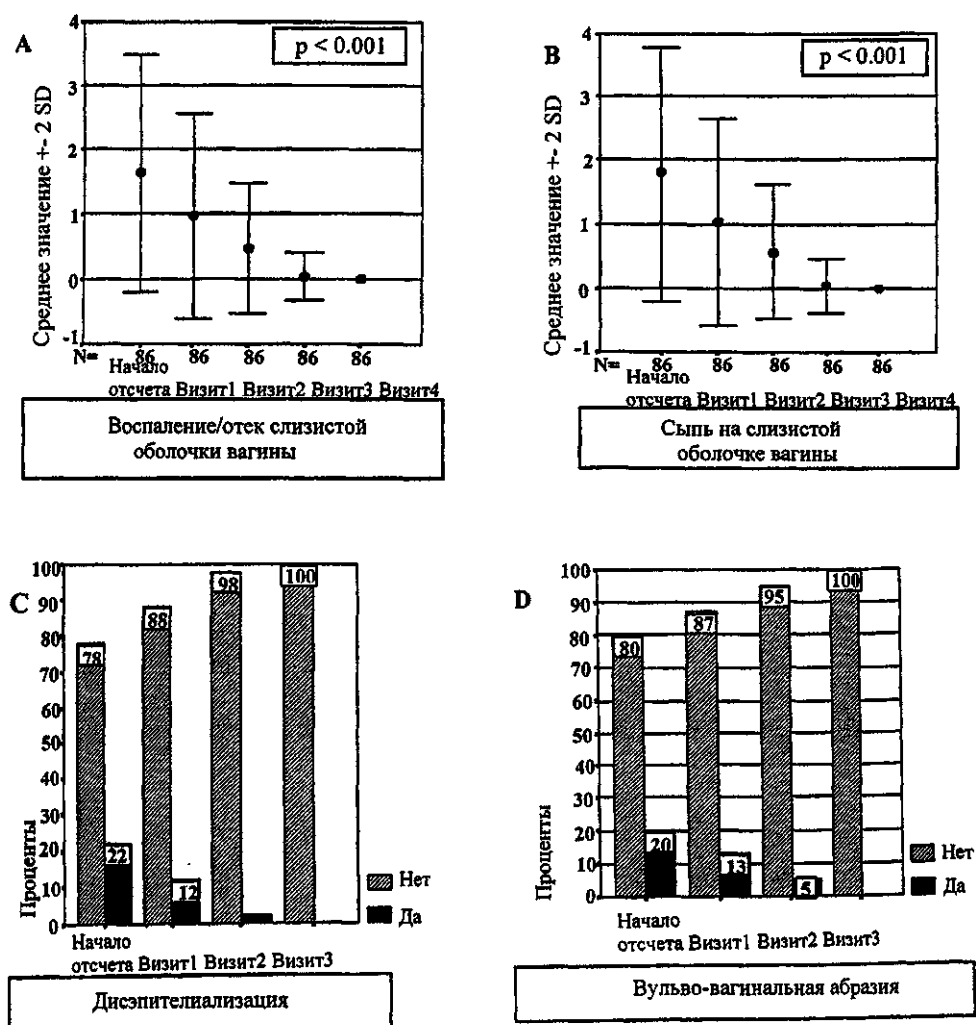
Фиг. 1

Субъективные симптомы у женщины после менопаузы, излечиваемые испытываемым продуктом в течение 12 недель (визит 1 - 8 дней, визит 2 - 28 дней, визит 3 - 56 дней, визит 4 - 84 дня):
А: количество пациента на тяжесть симптома; В-D: средняя тяжесть $\pm 2SD$



Фиг. 2

Объективное обследование женщины после менопаузы, излечиваемой
испытуемым продуктом в течение 12 недель
(визит 1 - 8 дней, визит 2 - 28 дней, визит 3 - 56 дней, визит 4 - 84 дня):
A-B: усредненная тяжесть $\pm 2SD$; C-D: количество пациентов на наличие симптома



Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2