

No. 11-036830-00005-0000

Fecha: 2012-03-16 15:41:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 31

TRIANA, UF

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA PATENTE
**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL USO
EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE
TRANSMISIÓN SEXUAL.**

EXPEDIENTE No. : 11-036830

CODIGO : 01-01-08

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.**, existente y organizada conforme a las leyes mexicanas, con domicilio en la ciudad de México Distrito Federal, México, por medio del presente escrito doy respuesta al oficio No. 20443, notificado por fijación en lista de fecha 28 de diciembre de 2011, para ello me permito manifestar:

1. ARGUMENTOS DE RESPUESTA AL OFICIO NO. 20443:

1.1 Modificación de las reivindicaciones.

En primer lugar, previo a dar respuesta a la oposición presentada por **LABORATORIOS FRANCO COLOMBIANO S.A. LAFRANCOL S.A.**, me permito mencionar que el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han eliminado las cláusulas que hacían alusión a un uso, es decir, las antiguas reivindicaciones 11 a 13, quedando el nuevo capítulo reivindicatorio conformado por un total de 12 reivindicaciones, dirigidas a una combinación, una composición farmacéutica y el proceso para su preparación.

1.2 Argumentos contra los fundamentos de la oposición

1.2.1 Equivocada interpretación del objeto de la invención.

Dentro de los fundamentos de la oposición, se señala que la presente solicitud carece de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. Cabe anotar que a lo largo del escrito del oponente, se menciona que la invención de mi representada consiste en composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden únicamente Fluconazol y Tinidazol, **lo cual es incorrecto**. En realidad el objeto de la presente solicitud consiste en una combinación que consta de tres componentes, ellos son Fluconazol, Tinidazol y Clindamicina. Así mismo, hace parte de la materia reivindicada la composición que comprende dicha combinación y el proceso para elaborar la composición antes definida.

En vista de la diferencia existente entre el objeto reivindicado y el objeto sobre el cual el opositor basa su escrito, se encuentra que la totalidad de los argumentos del opositor son



errados, pues parte de un error en la apreciación sobre la invención que constituye la materia reivindicada en la presente solicitud.

Sumado a lo expresado en el párrafo anterior, me permito exponer a continuación las razones por las cuales la materia reclamada en la presente solicitud **si cumple** con los requisitos de patentabilidad exigidos en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

1.2.2 Falta de novedad.

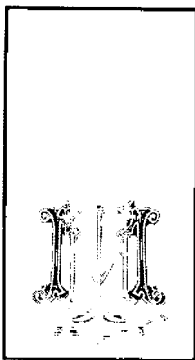
Basándose en el error relativo al objeto de la presente invención, el opositor afirma que *“las composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden fluconazol y tinidazol, útiles para erradicar las infecciones cérvico-vulvo-vaginal, **son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica**.”* Aunque es factible que existan composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden fluconazol y tinidazol, hecho que no demuestra el opositor pues no aporta ningún documento que permita verificar tal aseveración, esta información **de ninguna manera afecta la novedad** de la presente invención, pues claramente la reivindicación 1 de la solicitud bajo estudio establece que la materia para la cual se solicita protección vía patente son composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden fluconazol, tinidazol **y Clindamicina**, lo cual es diferente de lo afirmado por el oponente, quien ignora por completo la presencia de la clindamicina, en la composición y la combinación reivindicada.

Ahora bien, en relación al señalamiento del opositor cuando afirma que la solicitud representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico y que por tanto, no debe concederse beneficio patentario a composiciones y combinaciones farmacéuticas que ya son mundialmente conocidas, el solicitante desea manifestar lo siguiente:

El concepto de novedad definido en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, en las Directrices de Búsqueda Internacional y de Examen Preliminar Internacional del PCT y aplicado por el Tribunal Andino en el Proceso 6-IP-89 (G.O. N° 50 de 17 de Nov. de 1989) establece que: *“Lo novedoso, es lo que no está comprendido en el estado de la técnica (divulgación cualificada) o lo que no haya sido divulgado o hecho accesible al público en cualquier lugar (divulgación simple y novedad absoluta)...”*. De acuerdo con estos parámetros, una invención carece de novedad **si cada elemento o cada etapa**, incluyendo cualquier característica implícita para el experto en la materia, está explícita o intrínsecamente divulgado en el estado de la técnica.

Considerando lo expuesto en el párrafo anterior, la invención reclamada en la presente solicitud es novedosa, pues previo a la fecha de radicación de la solicitud prioritaria no existía en el estado de la técnica ninguna divulgación que evidenciara la existencia de una combinación que comprendiera fluconazol, tinidazol y **Clindamicina**. Siendo así, es claro que el principio para establecer que la invención reivindicada es novedosa se cumple, pues el objeto reclamado comprende un elemento, la clindamicina, que no había sido incluido en las composiciones de fluconazol y tinidazol existentes en el estado de la técnica.

Según el oponente, no se debe otorgar el derecho de patente porque las moléculas que constituyen la combinación y composición de la presente invención ya habían sido descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Por ejemplo,



cita el documento "The Merch Index" para demostrar que el principio activo Fluconazol se encuentra bajo el conocimiento público y que obtuvo derechos de patente mediante las patentes GB 2099818 y US 4404216. También señala el oponente que la molécula Tinidazol está protegida por la patente US 3376311.

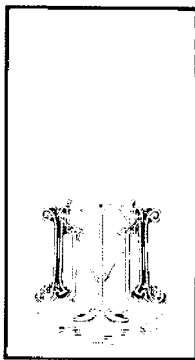
En primer lugar, la revisión detallada de los documentos citados por el opositor permitió establecer que en ellos sólo se revela la existencia en el estado de la técnica de moléculas independientes. De ninguna manera ellos hacen alusión a una combinación de dichas moléculas y menos a una combinación de fluconazol, tinidazol y Clindamicina. Partiendo de esta realidad, es un hecho que el opositor no aporta evidencia que permita demostrar que en el estado de la técnica existían mezclas de fluconazol y tinidazol, y menos aún, que pudiera adicionarse clindamicina a la combinación de fluconazol y tinidazol. En consecuencia, no es cierto que la invención reivindicada no sea novedosa, pues en el estado de la técnica no existía una combinación o una composición que comprendiera fluconazol, tinidazol y Clindamicina.

En este orden de ideas es notorio que, contrario a los lineamientos dados en las directrices e interpretaciones prejudiciales citadas, donde se establece que para hacer un adecuado análisis de novedad **es imprescindible considerar a la invención reivindicada como un todo**, el oponente está analizando de manera aislada únicamente los principios activos que hacen parte de la combinación y composición farmacéutica reivindicada. Respetuosamente hacemos énfasis en que el objeto de la invención no es la molécula de fluconazol, ni la molécula tinidazol ni una combinación de fluconazol y tinidazol, como mal interpreta el opositor. La reivindicación 1 es absolutamente clara en definir que la invención para la cual se desea protección es una combinación de fluconazol, tinidazol y Clindamicina.

Además, el razonamiento que emplea el oponente consiste en que no se puede acceder al beneficio de patente para la combinación y composición farmacéutica de la presente invención porque algunos de los principios activos que la constituyen, específicamente fluconazol y tinidazol, ya se encontraban bajo el conocimiento público, me permito manifestar que estos principios activos son fármacos, es decir, sustancias químicamente puras, mientras que la invención de la presente solicitud es una combinación de fármacos y una composición farmacéutica que contiene dicha combinación, para cualquier persona versada en la materia, es evidente que existen diferencias entre una sustancia pura y una composición que comprende al menos dos componentes distintos.

El mencionar que una composición farmacéutica o una combinación farmacéutica no son susceptibles de patentarse porque contienen ingredientes conocidos, no sólo es contrario a los principios básicos de evaluación de patentabilidad mundialmente conocidos – consistentes en la acreditación de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial- sino que, de ponerse en práctica este tipo de razonamientos, impediría el avance de la tecnología farmacéutica.

Adicionalmente, si nos remitimos a la definición de novedad, y comparamos el nuevo capítulo reivindicatorio con las referencias citadas por **LABORATORIOS FRANCO COLOMBIANO S.A. LAFRANCOL S.A.** (The Merck Index, GB2099818, US4404216 y US3376311), claramente se puede notar que no existe una divulgación explícita ni implícita de la combinación de fluconazol-tinidazol-clindamicina. Es verdad que los tres principios activos son bien conocidos de manera independiente. No obstante, de acuerdo con el Capítulo 12 de las Directrices de Búsqueda Internacional y de Examen Preliminar



Internacional del PCT y con la práctica de la Superintendencia de Industria y Comercio, no se puede establecer que hay divulgación intrínseca sobre la base de posibilidades o probabilidades. Por tanto, el hecho de que la combinación fluconazol-tinidazol-clindamicina sea posible como resultado de un determinado conjunto de circunstancias, no puede interpretarse como una anticipación para efectos de novedad.

Complementando lo expuesto y en procura de hacer aún más notorios los errores del análisis realizado por el señor opositor, nos permitimos citar el contenido de la página 106 de la “GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD”, emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio en diciembre de 2011, que explícitamente indica en el numeral 2.12.1, relativo al “*Esquema de examen de novedad*”, que si las características técnicas de la invención reclamada **no son idénticas** a las características divulgadas en el estado de la técnica, **la invención es novedosa**.

Para el caso que nos ocupa, ninguno de los documentos citados por el opositor revela la existencia en el estado de la técnica de una composición que comprendiera fluconazol, tinidazol y **Clindamicina**. Siendo que la clindamicina es una característica esencial de la invención que aquí se reclama y ella no había sido mencionada como parte de una composición donde también se incluye fluconazol y tinidazol, es evidente que **la invención reivindicada no es idéntica** a las composiciones existentes en el estado de la técnica.

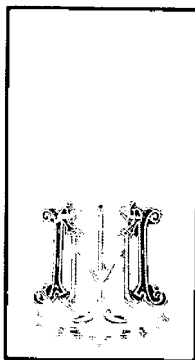
Incluso, la “GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de la Superintendencia de Industria y Comercio, establece en su numeral 3.1.1 titulado “*Novedad de una composición definida por sus componentes*” que: “*De otro lado, si el objeto de una solicitud consiste en una composición “Y” que contiene los componentes A+B+C se compara con una composición del estado de la técnica “X” que contiene A+B, el examinador concluirá que la reivindicación sí es nueva.*”

Siendo así, es evidente que contrario a lo afirmado por el opositor, la invención reivindicada es novedosa, puesto que la cláusula 1 tiene por objeto una composición que contiene fluconazol, tinidazol y Clindamicina, mientras el estado de la técnica citado por el opositor reporta tan solo A o B, ni siquiera hace mención de documentos que comprendan A+B.

Considerando los argumentos expuestos y dado que a la fecha en que se presentó la solicitud prioritaria no existían composiciones **que reunieran los tres** compuestos que caracterizan la invención de la presente solicitud, es evidente que la composición, la combinación y el método definidos en la reivindicaciones 1 a 12 de la presente invención son novedosos y cumplen con el requisito establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 y definido en el artículo 16 de la misma norma.

1.2.3 La materia reivindicada no es una invención y carece de aplicación industrial.

Otras de las afirmaciones equivocadas del opositor establece que la combinación no se considera invención (ver página 6, líneas 1 y 2). Esto constituye un gran error, pues la única materia que no es considerada invención es aquella que se encuentra señalada en el artículo 15 de la Decisión 486 que indica:



5

“No se considerarán invenciones:

- a. los descubrimientos, las teorías científicas y los métodos matemáticos;*
 - b. el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;*
 - c. las obras literarias y artísticas o cualquier otra protegida por el derecho de autor;*
 - d. los planes, reglas y métodos para el ejercicio de actividades intelectuales, juegos o actividades económico-comerciales;*
 - e. los programas de ordenadores o el soporte lógico, como tales; y,*
 - f. las formas de presentar información.*
- ... ”*

Evidentemente, dentro del listado de materia excluida de patentabilidad, no se encuentran contempladas las combinaciones ni las composiciones farmacéuticas. Por consiguiente, no es cierto que las combinaciones, que no son otra cosa que una mezcla de compuestos químicos, no sean una invención. Teniendo en cuenta el contenido del artículo antes citado, es evidente que la afirmación del oponente carece de sustento, más aun cuando éste omitió citar la o las referencias sobre las cuales ha basado dicha aseveración.

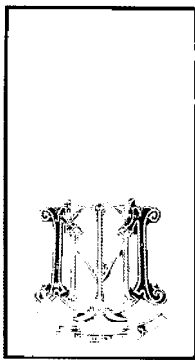
En segundo lugar, el solicitante desea hacer énfasis en el hecho que las combinaciones y composiciones farmacéuticas constituyen materia perfectamente patentable, siempre y cuando sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial. Las siguientes referencias respaldan lo mencionado en las líneas anteriores:

SOTO VÁZQUEZ, Ramón, “Plantas Medicinales, Productos Farmacéuticos y Propiedad Intelectual”, Informacéutico, volumen 16, número 4, julio-agosto, 2009, páginas 12 a 18 señala lo siguiente: “Patentes de **composición**: son las patentes que protegen la composición general de un medicamento, su proceso de obtención y en su caso su uso terapéutico, estas patentes se aplican cuando se realiza una mejora que permite un producto con mayor estabilidad, biodisponibilidad o que soluciona algún problema del principio activo...” (página 16).

CORREA, Carlos, “Pautas para el examen de patentes farmacéuticas”, CEIDIE: “Las reivindicaciones de composiciones” cubren principios activos y excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, como rellenos, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes.” (página 6).

“En algunos países, no se aceptan las reivindicaciones de combinaciones **salvo que la combinación genere un efecto sinérgico nuevo y no obvio, o un efecto bien diferenciado...**” (página 8). (SUBRAYADO FUERA DEL TEXTO)

En cuanto a la supuesta falta de aplicación industrial de la invención de mi representada, me permito aclarar que de acuerdo con el artículo 19 de la citada Decisión Andina, una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto **pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria**, entendiéndose por industria la referida a **cualquier actividad productiva**, incluidos los servicios. Teniendo en consideración el artículo antes mencionado, la presente invención definitivamente tiene aplicación industrial, puesto que la combinación y la composición que aquí se reivindican pueden ser producidas a escala industrial, ya que tienen una utilidad específica y como se señala



en la descripción, la composición es útil para el tratamiento de infecciones vulvo-vaginales mixtas. Se dice que una afirmación es creíble salvo que la lógica en la que se funde sea manifiestamente incoherente o que se base en hechos que vayan contra la lógica de la afirmación, para el caso que nos ocupa, no es acertada la afirmación del opositor, toda vez que la combinación y la composición reivindicadas se producen para la industria farmacéutica y el método reclamado es utilizado en el mismo tipo de empresas.

1.2.4 Nivel inventivo

Respecto a la supuesta falta de actividad inventiva de la invención reivindicada, es preciso destacar que el documento del Doctor Carlos Correa, (Pautas para el examen de patentes farmacéuticas, CEIDIE, pág. 8) en la sección 2.2 titulada “*Combinaciones*”, presenta un panorama general de los criterios de patentabilidad para combinaciones farmacéuticas.

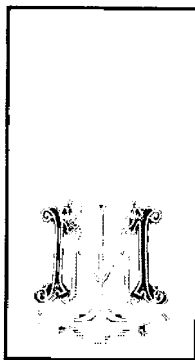
El Doctor Correa señala: “*En algunos países, no se aceptan las reivindicaciones de combinaciones salvo que la combinación genere un efecto sinérgico nuevo y no obvio, o un efecto bien diferenciado...*”. Esto quiere decir que una combinación farmacéutica es perfectamente patentable, siempre y cuando genere un efecto sinérgico novedoso y no obvio, o un efecto bien diferenciado del estado de la técnica.

El Doctor Correa también menciona: “*Además, el efecto sinérgico entre dos o más drogas se puede considerar un ‘descubrimiento’ y no una ‘invención’, dado que la sinergia ocurre en el cuerpo y se descubre a través de ensayos clínicos*”. Esta frase simplemente expresa que un efecto sinérgico como tal no es patentable, pero no implica que una combinación farmacéutica que presenta un efecto sinérgico no sea patentable. En realidad, lo que constituye la invención no es “el efecto sinérgico” como tal, sino la combinación de dos o más principios activos, en donde dicha combinación produce un efecto sinérgico que es nuevo y no obvio. De manera análoga, un efecto antiinflamatorio de un compuesto antiinflamatorio no esteroideo (AINE) se puede considerar un descubrimiento, pero esto no quiere decir que el AINE no sea patentable.

El documento del Doctor Correa también menciona que en algunos casos las reivindicaciones de combinaciones pueden equivaler a reivindicaciones de tratamiento médico, cuando sólo brindan un método para administrar una combinación de drogas conocidas. **Esto no es aplicable a la combinación de la presente solicitud.** La combinación de la presente invención consiste en un producto que por sí solo ataca de manera eficaz las infecciones vulvo-vaginales mixtas, es decir, los tres principios activos generan un efecto determinado en el organismo.

La recomendación del Doctor Correa consiste en que las combinaciones de principios activos conocidos se deben considerar carentes de actividad inventiva, **a menos que esta combinación presente un nuevo efecto sinérgico no obvio.** Efectivamente, la combinación formada por fluconazol-tinidazol-clindamicina de la presente invención presenta un nuevo efecto sinérgico que no resulta evidente para una persona con habilidad en la técnica, tal como se demuestra también a lo largo de la descripción de la presente solicitud, y también a partir de la evidencia experimental que acompaña al presente escrito.

Adicionalmente, como evidencia del efecto sinérgico novedoso y no obvio de la combinación de la presente solicitud se anexa el documento “*EFICACIA CLÍNICA DE*



FLUCONAZOL MAS TINIDAZOL MAS CLINDAMICINA VS FLUCONAZOL MAS TINIDAZOL MAS AZITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES CÉRVICO-VAGINALES MIXTAS", que contiene los resultados de un estudio clínico que demuestra que la combinación clindamicina-fluconazol-tinidazol:

- a. es sumamente eficaz para atacar infecciones vaginales en un solo día de tratamiento; y
- b. tiene una mayor eficacia de cura microbiológica que la triple combinación azitromicina-fluconazol-tinidazol.

La evidencia experimental que acompaña esta contestación permite comprobar además que **los efectos secundarios que genera la combinación reivindicada son menores** que los que provoca la combinación fluconazol-tinidazol-azitromicina. Cabe precisar que la evidencia experimental presentada no añade materia adicional a la originalmente descrita y reivindicada.

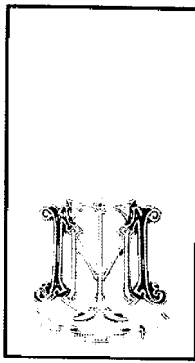
Por otra parte, para poder alegar una falta de nivel inventivo, al igual que en el análisis de novedad, debe considerarse la invención reclamada, es decir, debe acudir a las reivindicaciones de la solicitud, y también se debe revisar el arte previo.

De acuerdo con el enfoque problema-solución, una técnica conocida mundialmente para determinar si la invención tiene nivel inventivo, y al cual las Directrices de Búsqueda Internacional y de Examen Preliminar Internacional del PCT y la Guía de la SIC hacen referencia en el numeral 2.13.5.1, es imprescindible considerar el arte previo. Posteriormente se identifica el problema técnico que resuelve la invención de la presente solicitud y finalmente se determina si la invención reivindicada, partiendo del arte previo más cercano y del problema técnico, habría sido evidente para el experto en la materia. Siguiendo este enfoque, se tiene lo siguiente:

Es bien conocido que **el uso habitual de clindamicina** para atacar infecciones vaginales consiste en un esquema de tratamiento de **siete días por vía oral, y de tres a cinco días por vía vaginal**, tal como se menciona en la descripción de la presente solicitud, específicamente en la tabla 1. Así mismo, el tratamiento usual para Chlamydia consiste en 450 mg de clindamicina, **4 dosis al día, por 10 a 14 días**, mientras que para el tratamiento de la Vaginosis bacteriana se recomienda administrar una cantidad total de clindamicina por vía oral igual a 4200 mg (300 mg dos veces al día por 7 días). (Véase la tabla 1 de la página 3 de la presente solicitud).

El arte previo citado por el oponente consiste en las siguientes referencias: The Merck Index, GB2099818, US4404216 y US3376311.

La presente solicitud resuelve un problema técnico que no había sido resuelto por ninguno de los documentos citados en la oposición, ni cualquier otro documento del estado de la técnica. El problema que resuelve la presente invención consiste en proporcionar una combinación y composición que permitan tratar una gama amplia de agentes infecciosos, en donde dicha combinación y composición permitan atacar en forma eficaz la infección en **un solo día de tratamiento**, y empleando **dosis considerablemente reducidas de clindamicina**, comparadas con las cantidades habituales sugeridas para este tipo de padecimientos. **Un tratamiento de un solo día representa ventajas importantes como por ejemplo, disminución de falla por discontinuar el tratamiento y mayor aceptación por parte del paciente.**



Por ejemplo, para tratar la vaginosis bacteriana, en el estado de la técnica se recomienda administrar una cantidad total de clindamicina por vía oral igual a **4200 mg, lo cual es infinitamente mayor a los 1250 mg** de clindamicina que se manejan en la modalidad preferida de la presente invención. Este efecto no podría ser esperado o inferido por una persona con habilidad en la técnica, a la luz del arte previo. Tampoco existe evidencia alguna en el arte previo de una combinación o composición farmacéutica eficaz para tratar las infecciones vaginales **empleando clindamicina en un solo día de tratamiento.**

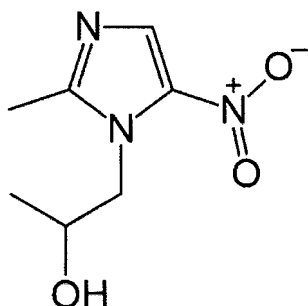
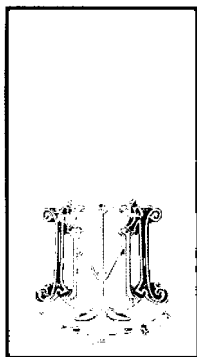
Resulta entonces sorprendente la eficacia de la combinación fluconazol-tinidazol-clindamicina sobre las infecciones vaginales **en un solo día de tratamiento**, aunado al hecho de que las cantidades de clindamicina que se manejan en la modalidad preferida de la presente solicitud, son óptimas para atacar de manera eficaz la infección, pero considerablemente reducidas en comparación con las dosis habituales. Puesto que la presente invención produce un efecto inesperado, la solución técnica que ofrece la invención no es obvia.

En resumen, no existe evidencia alguna en los documentos citados, ni en cualquier otro documento del estado de la técnica, acerca del uso de clindamicina para tratamientos **de un solo día** contra infecciones del tipo de vaginosis bacteriana, candidiasis, chlamydiasis, tricomoniasis, micoplasma y/o infecciones vulvovaginales mixtas. A la luz del arte previo, resulta impredecible determinar cuál es la dosis efectiva de clindamicina que sería eficaz para atacar enfermedades de transmisión sexual e infecciones vulvovaginales mixtas en un tratamiento de un solo día. Tampoco existe evidencia en el estado de la técnica acerca del **uso de dosis tan reducidas de clindamicina**, como las que maneja la presente solicitud.

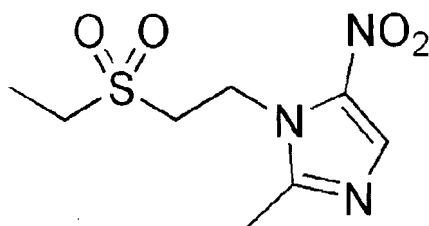
Finalmente, el oponente menciona que su representada cuenta con un registro sanitario que utiliza la combinación de Fluconazol y Secnidazol, la cual es útil en el tratamiento de las mismas infecciones señaladas en la presente solicitud, concluyendo que la combinación de Fluconazol y Tinidazol no presenta ningún efecto sinérgico y no cumple con el nivel inventivo requerido para obtención del beneficio patentario.

Respetuosamente me permito manifestar, en primer lugar, que existe un error de apreciación sobre lo que constituye la invención de mi representada. Una vez más el solicitante insiste en que la invención reclamada en realidad consiste en una triple combinación formada por Fluconazol, Tinidazol y **Clindamicina**, así como una composición que contiene dicha combinación.

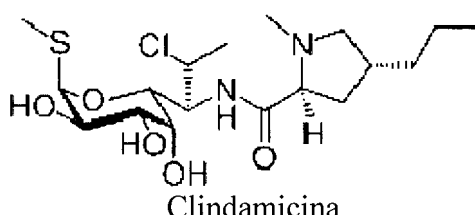
En segundo lugar, el argumento del oponente acerca de que la combinación de mi representada NO EXHIBE EFECTOS SINÉRGICOS Y NO CUMPLE CON EL REQUISITO DE NIVEL INVENTIVO, sólo por el hecho de que la combinación de Fluconazol y Secnidazol ataca las mismas infecciones que la combinación Fluconazol-Tinidazol-Clindamicina, carece de fundamento científico. Es más, no se entiende cuál es la secuencia de pensamientos lógicos que lleva al opositor a concluir que la falta de sinergia en la combinación de Fluconazol y Secnidazol, compuesto cuya estructura difiere absolutamente de la estructura del Tinidazol y de la Clindamicina, es suficiente evidencia para deducir que la combinación Fluconazol-Tinidazol-Clindamicina no presente un efecto sinérgico inesperado. En procura de hacer aún más notorio el enfoque equivocado del opositor, se presenta a continuación la estructura de las moléculas de Secnidazol, Tinidazol y Clindamicina.



Secnidazol



Tinidazol



Clindamicina

Considerando la información anterior, la única conclusión clara para una persona versada en la materia que conoce las diferencias estructurales existentes entre las moléculas de Secnidazol, Tinidazol y Clindamicina, es que a partir de la combinación de Fluconazol-Secnidazol no es posible deducir el comportamiento de una combinación de Fluconazol con otras moléculas, ni se puede asegurar si se van o no a obtener efectos mejorados con una composición que comprende Fluconazol-Tinidazol-Clindamicina, basándose tan solo en el hecho que no se ha encontrado un efecto sinérgico en la combinación de Fluconazol- Secnidazol.

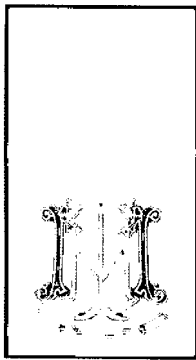
En este orden de ideas, la invención aquí reivindicada, que permite reducir la dosis de clindamicina y obtener un medicamento de dosis única para el tratamiento de infecciones del tipo de vaginosis bacteriana, candidiasis, chlamydiasis, tricomoniasis, micoplasma y/o infecciones vulvovaginales mixtas tiene nivel inventivo, pues de ninguna manera resultaba obvio para una persona versada en la materia que justo la composición de Fluconazol-Tinidazol-Clindamicina lograría hacer un aporte significativo al estado de la técnica.

1.2.5 Conclusión

Finalmente, ha quedado demostrado a lo largo de la presente contestación y por medio de evidencia experimental, que la presente solicitud cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, exigidos en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

2. ANEXOS

- 2.1 Me permito anexar el **nuevo capítulo reivindicatorio**, por medio del cual se evidencian los ajustes realizados, conforme a los argumentos expuestos en la actual respuesta.
- 2.2 Copia del estudio clínico titulado: ***“Eficacia clínica de Fluconazol mas Tinidazol mas Clindamicina vs. Fluconazol mas Tinidazol mas Azitromicina en el tratamiento de las infecciones cérvico-vaginales mixtas”***.



3. PETICIÓN

De acuerdo a lo manifestado en el numeral 1 del presente escrito, así como el nuevo capítulo reivindicatorio que se anuncia en el numeral 2, hemos cumplido con los requerimientos exigidos por su Despacho, por lo que me permito elevar mi respetuosa petición de practicar el examen de fondo, en concordancia con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, reconocer el cumplimiento de la totalidad de los requisitos de patentabilidad y en consecuencia, otorgar el privilegio de patentes para la presente invención, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio.

Del Señor Jefe,


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Bogotá
T.P.A. 54.493 de Min. Justicia

4290210218146/aml
Colo 5575 0301 48168

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende tinidazol, fluconazol y clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende tinidazol, fluconazol y clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de infecciones de transmisión sexual e infecciones vulvovaginales mixtas.
3. La combinación farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada porque la combinación es adecuada para usarse en un tratamiento de un solo día.
4. Una composición farmacéutica para administración oral caracterizada porque comprende tinidazol, fluconazol y clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de infecciones de transmisión sexual e infecciones vulvovaginales mixtas.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada por que la composición es adecuada para usarse en un tratamiento de un solo día.

6. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada por que la composición es adecuada para administrarse en forma sólida.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada por que la composición es adecuada para administrarse en forma de tableta.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada porque la clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables, se encuentran entre 30% y 65% en peso por unidad de dosis.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 4 caracterizada porque comprende fluconazol, tinidazol y entre 300 y 2400 mg de clindamicina y sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada porque comprende excipientes farmacéuticamente aceptables o al menos uno de los siguientes excipientes: celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, crospovidona, lauril sulfato de sodio, polivinil pirrolidona, estearato de magnesio, derivados de metacrilato (Opadry blanco) y alcohol isopropílico.

11. Un proceso para la elaboración de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, caracterizado por los siguientes pasos:
 - a. Se prepara una solución aglutinante mezclando fluconazol, polímero ligante aglutinante, celulosa microcristalina, desintegrante, antiestático y un lubricante;
 - b. Por separado se incorporan tinidazol y clindamincina con excipientes como celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, desintegrante, polímero ligante aglutinante y antiestático;
 - c. Se adicionan los componentes a un mezclador y se obtiene un granulado
12. El proceso según la reivindicación 11, caracterizado además porque el granulado se comprime.

Eficacia clínica de Fluconazol mas Tinidazol mas Clindamicina vs Fluconazol mas Tinidazol mas Azitromicina en el tratamiento de las infecciones cérvico-vaginales mixtas

Introducción

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) reporta que en los Estados Unidos de América 19 millones de personas adquieren una infección de transmisión sexual (ITS) al año. La transmisión sexual incluye, el coito, el sexo oral y anal sin protección.¹

La repercusión de las ITS se da a nivel ginecológico ya que favorece la esterilidad, infertilidad y el embarazo ectópico, a nivel obstétrico, puede causar aborto, parto inmaduro, ruptura prematura de membranas, parto pretérmino, infección intraamniótica e infección puerperal, en el producto: neumonía, meningitis, sépsis in útero, sépsis neonatal ya sea temprana o tardía y tracoma, entre otras.^{2,3}

De tal manera que si no se previenen, diagnostican o tratan oportunamente, contribuyen al incremento de la morbilidad y mortalidad del hombre, la mujer y su producto.

Resulta importante contar con esquemas de amplio espectro que cubran los gérmenes habitualmente implicados en las infecciones cérvico-vaginales (ICV) mixtas, eficaces, seguros y cortos que favorezcan el cumplimiento.

El fluconazol mas el tinidazol

individualmente y en combinación han demostrado en ensayos clínicos ser eficaces para el tratamiento de infecciones cérvico-vaginales mixtas por candida, vaginosis bacteriana y tricomonas.^{4,5,6,7}

La azitromicina es el primer miembro de un grupo denominado azálidos resultado de la inserción de un átomo de nitrógeno en el anillo lactona de la eritromicina A, su mecanismo de acción se da mediante la inhibición de la síntesis proteica al unirse a la subunidad 50S ribosomal.⁸

La clindamicina pertenece, junto a la lincomicina, al grupo de las lincosaminas, es un derivado sintético de la lincomicina, que se obtuvo en 1966. Está constituido por un ácido aminado (metilprolina) y un azúcar (piranosa) unidos por una amida.⁹

En la clindamicina se sustituye el hidroxilo en posición 7 por un átomo de cloro actúa inhibiendo la síntesis proteica bacteriana al unirse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, impidiendo la iniciación de la cadena peptídica, el sitio de unión en el ribosoma es el mismo que para los macrólidos. Ha resultado un antibiótico eficaz para combatir infecciones por aerobios y anaerobios, incluyendo *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma*

hominis y *Chlamydia trachomatis*, sin embargo, no se ha utilizado combinado para tratar las infecciones cérvico-vaginales mixtas.^{9,10}

La combinación de fluconazol mas tinidazol mas azitromicina o clindamicina, fueron evaluadas y comparados en un ensayo clínico, demostrando su eficacia, combatiendo los microorganismos causales de éstas infecciones.

Objetivo

Comparar la eficacia de dos combinaciones de tres antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones cérvico-vaginales mixtas.

Pacientes y métodos

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego que incluyó a 50 pacientes que acudieron a la consulta de infectología cuyo diagnóstico fue infección cérvico-vaginal mixta. A las candidatas se les realizó examen en fresco: para el diagnóstico de candidiasis, se busco la presencia de levaduras o pseudohifas y se corroboró por cultivo, para tricomoniasis, se busco el parásito: *Trichomonas vaginalis*. El diagnóstico de vaginosis bacteriana se basó en: la presencia de secreción blanco grisácea homogénea, la identificación de células guía, prueba positiva al KOH para la determinación de liberación de aminas, un pH mayor a 4.5, todos ellos constituyentes de los criterios de

Amsel, los cuales se encuentran validados y son aceptados internacionalmente para establecer diagnostico clínico de las patologías mencionadas.¹⁻⁴ La infección cérvico-vaginal mixta se definió, como la presentación de dos o más posibles combinaciones de infecciones vaginales por *Candida sp*, *Trichomonas vaginalis*, Vaginosis bacteriana, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* y *Chlamydia trachomatis*, se les tomaron cultivos vaginales para diagnóstico microbiológico, y las muestras correspondientes para identificar *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* en caldo urea y caldo arginina respectivamente.

Para el diagnóstico de *Chlamydia trachomatis* se utilizó reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, longitud de los fragmentos de restricción (PCR-RT).

Una vez que la paciente se declaró elegible, se le invitó a participar firmando el consentimiento informado, se realizó historia clínica resumida en el formato de reporte de caso (FRC), así como exploración ginecológica y toma de muestras pre y postratamiento para diagnostico y valorar evolución.

Tratamiento

El tratamiento fue asignado de acuerdo a la tabla de números aleatorios, en forma consecutiva. Los tratamientos administrados fueron los siguientes:

Grupo A (referencia) Fluconazol 37.5 mg + Tinidazol 500 mg + Azitromicina 250 mg: dos tabletas vía oral cada 12 horas durante 1 día

Grupo B (prueba) Fluconazol 37.5 mg + Tinidazol 500 mg + Clindamicina 312.5 mg: dos tabletas vía oral cada 12 horas durante 1 día

Analisis Estadístico

Para el análisis de los datos se utilizaron, medidas de tendencia central, de dispersión y para diferencias de proporciones Xi cuadrada y exacta de Fisher.

Resultados

Un total de 50 sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron ingresados, se asignaron aleatoriamente los tratamientos dividiéndose en dos grupos: **grupo A** y **grupo B**: formados por 25 pacientes cada uno.

Datos demográficos

Las pacientes del grupo A mostraron un promedio de edad de 33.4 años con una desviación estandar de +/- 5.3, mientras que las del grupo B fue de 34.5 años en promedio con una desviación estándar de +/- 4.6. El peso fue de 64 kg, en promedio, con una desviación estándar de +/- 9.2 para ambos grupos y la talla de 158.3 cm en promedio, con una desviación estándar de +/- 6.6. Cuadro 1

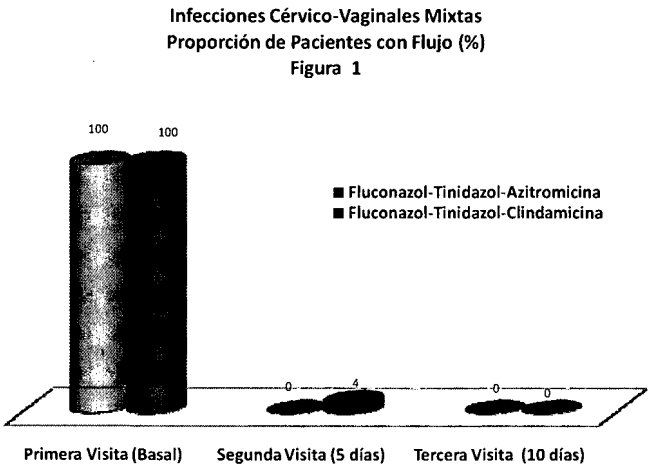
Datos demográficos
Cuadro 1

Variable Demográfica (promedio +/- DE)	Fluconazol-Tinidazol-Azitromicina Grupo A	Fluconazol-Tinidazol-Clindamicina Grupo B
Edad (años)	33.4 (5.3) años	34.5 (4.6)
Peso (Kg)	64.9 (9.3)	64.0(9.2)
Talla (cm)	158.3 (6.6)	154.6 (5.6)

Dentro de los criterios de inclusión el principal síntoma fue la presencia de secreción vaginal, la cual estuvo presente en el 100 % de los casos al

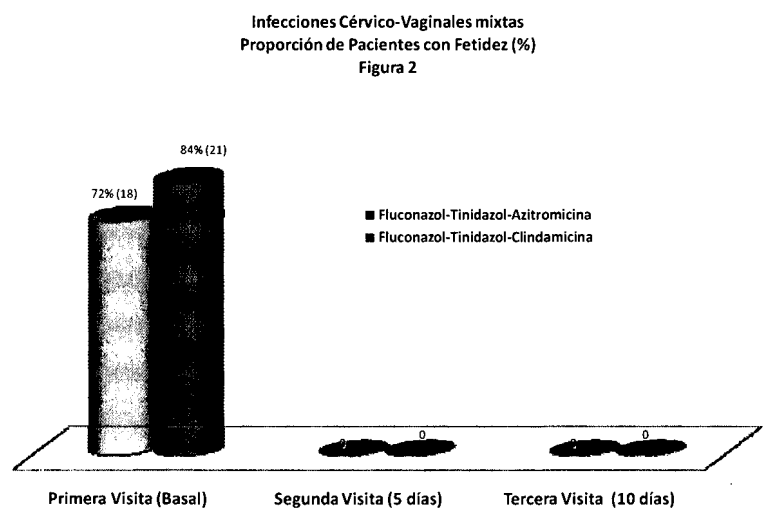
momento de captarlos. Solamente una paciente (4%) del grupo B, continuó con flujo en su segunda revisión, pero en la tercera visita, es decir a los 10

días, dicho síntoma ya no se encontró. Figura 1



El síntoma de fetidez estuvo presente en el grupo A en el 72% (18) mientras que en el grupo B, en el 84 % (21) de

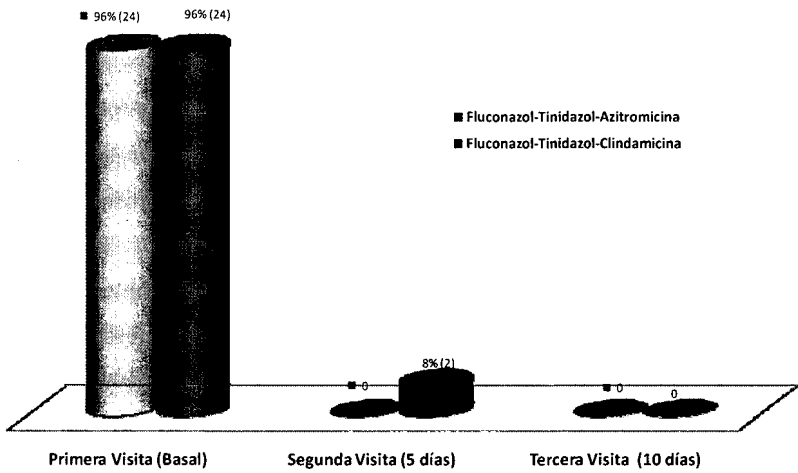
los casos. Desapareciendo desde la segunda visita en ambos grupos.
Figura 2



Veinticuatro pacientes es decir, el 96 % en ambos grupos, reportaron la presencia de prurito, mismo que continuó en la segunda visita en 2 (8 %)

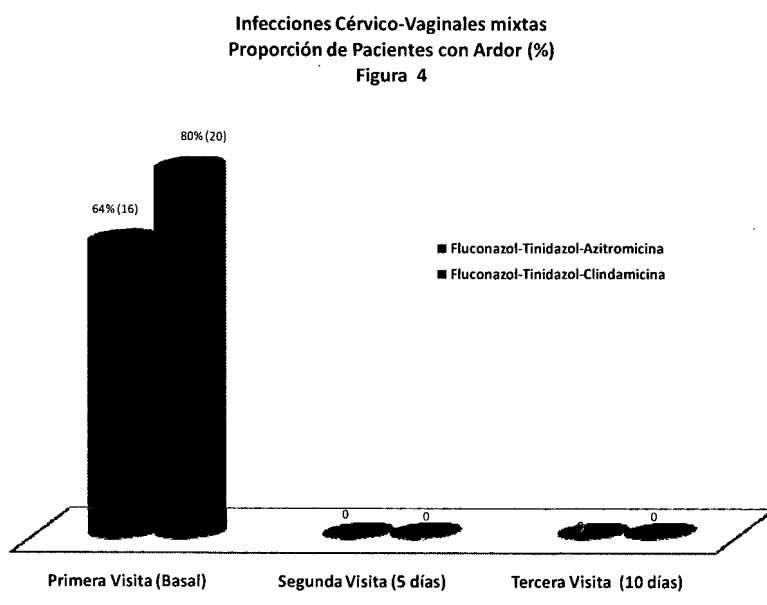
pacientes del grupo B, sin embargo en la tercera visita, desapareció en ambos grupos en el 100 %. Figura 3

Infecciones Cérvico-Vaginales mixtas
Pacientes con Prurito (%)
Figura 3



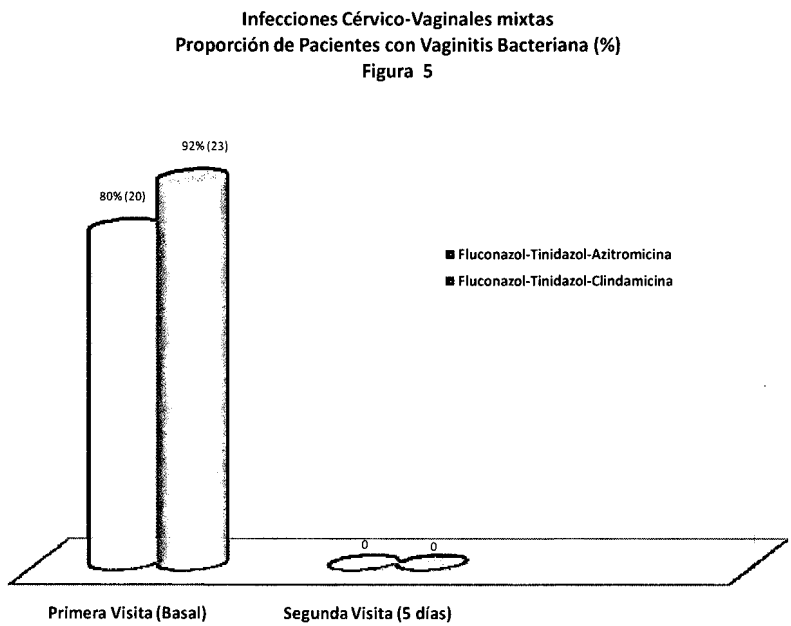
El ardor fue referido en el 64% (16) y 80% (20) de los casos; grupo A y grupo B, respectivamente, síntoma que

desapareció en su totalidad en la visita subsecuente. Figura 4



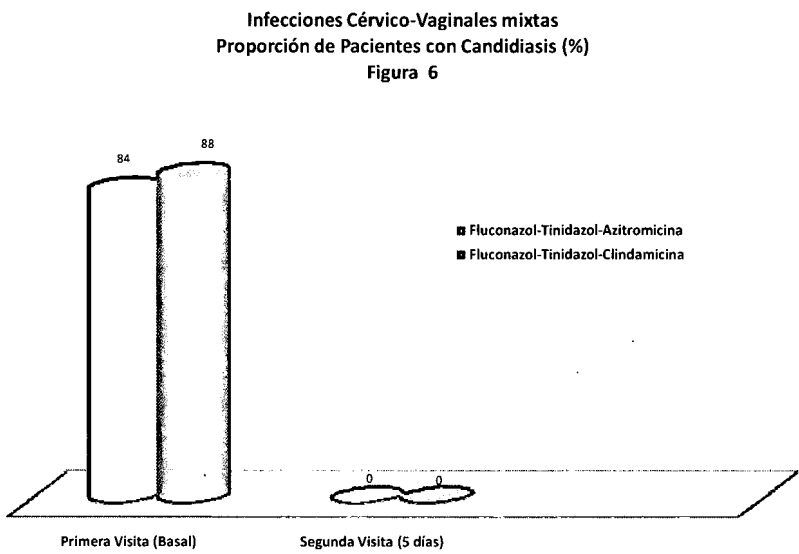
Con base en los criterios de Amsel y cultivo, se hizo diagnóstico de vaginosis bacteriana en 20 pacientes (80 %) del grupo A y 23 (92%)

correspondientes al grupo B, En ambos grupos, los estudios de control fueron negativos. Figura 5



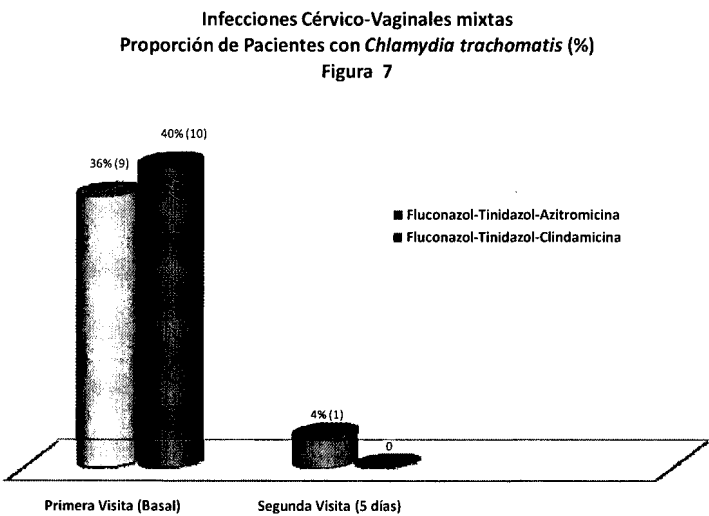
La candidiasis cérvico-vaginal estuvo presente en 84 % de las pacientes del grupo A y en el 88 % de las del grupo B,

remitiendo el proceso infeccioso desde la segunda visita de control. **Figura 6**



Respecto a la infección por *Chlamydia trachomatis*, con la técnica de biología molecular PCR-RT fue posible diagnosticar 9 casos (36%) en el grupo A, en lo que se refiere al grupo B, 10 (40%) fueron positivos. Del grupo de

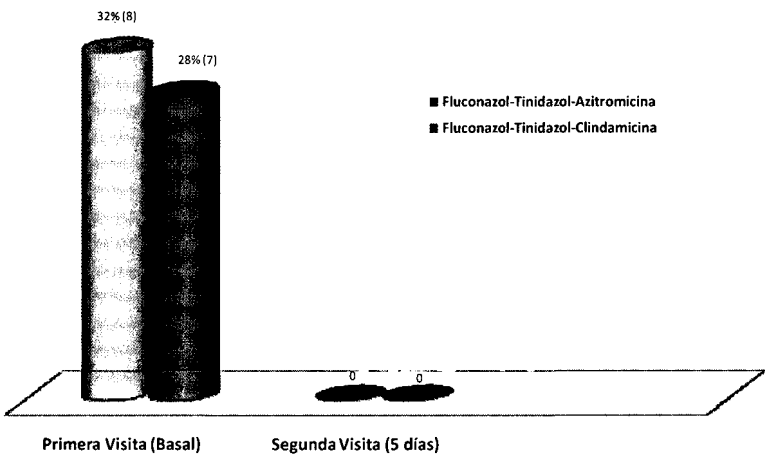
fluconazol + tinidazol + azitromicina, un paciente resulto positivo en su visita de control. La sensibilidad de la prueba fue del 90 al 95% con una especificidad del 97 al 98%. Figura 7



Se identifico *Ureaplasma urealyticum* en 8 pacientes del grupo A y en 7 del grupo B, los resultados del estudio de

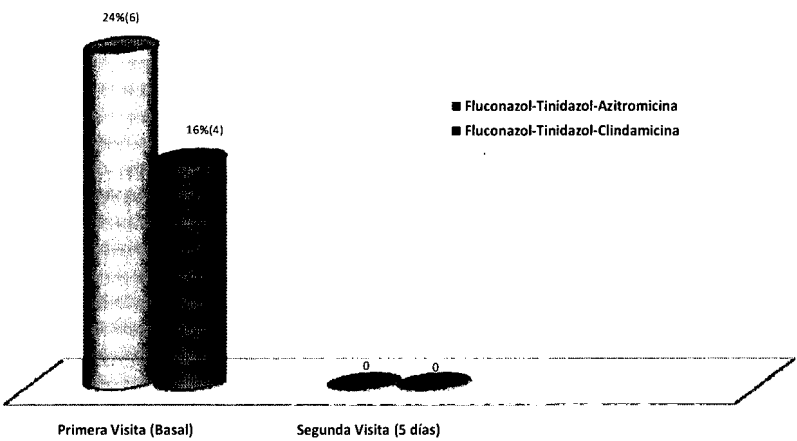
control, mostrarón erradicación completa del microorganismo. Figura 8

Infecciones Cérvico-Vaginales mixtas
Proporción de Pacientes con *Ureaplasma urealyticum* (%)
Figura 8



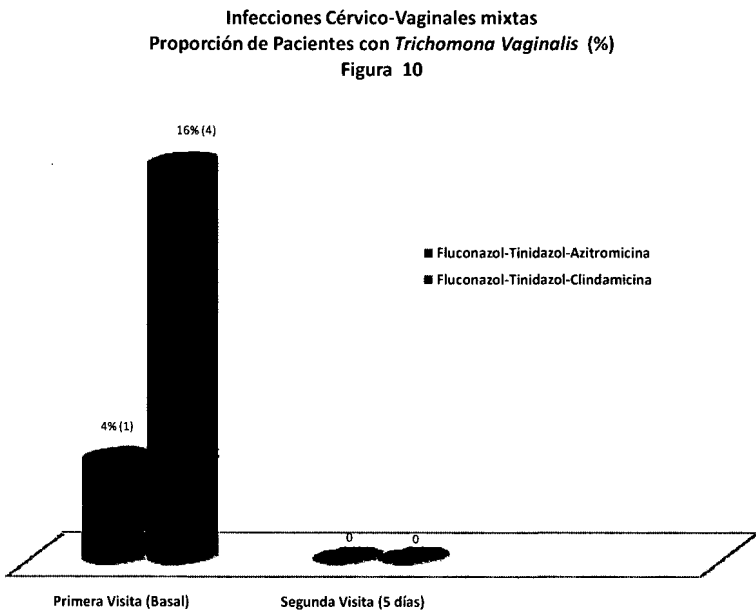
El *Mycoplasma hominis* fue el agente causal en el 24 % de los pacientes del grupo A y en el 16 % de los del grupo B. Figura 9

Infecciones Cérvico-Vaginales mixtas
Proporción de Pacientes con *Mycoplasma hominis* (%)
Figura 9



El diagnóstico de tricomoniasis se realizo en un paciente del grupo A que correspondió al 4 % y en 3 pacientes

del grupo B, 12%, en la segunda visita postratamiento, se logró su erradicación total. Figura 10



Los agentes causales identificados según frecuencia y grupo de tratamiento fueron: en primer lugar, los causantes de vaginosis bacteriana, seguida de *candidiasis cérvico-vaginal*

y *Chlamydia trachomatis*, los tres últimos fueron *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* y *Trichomonas vaginalis*. Cuadro 2

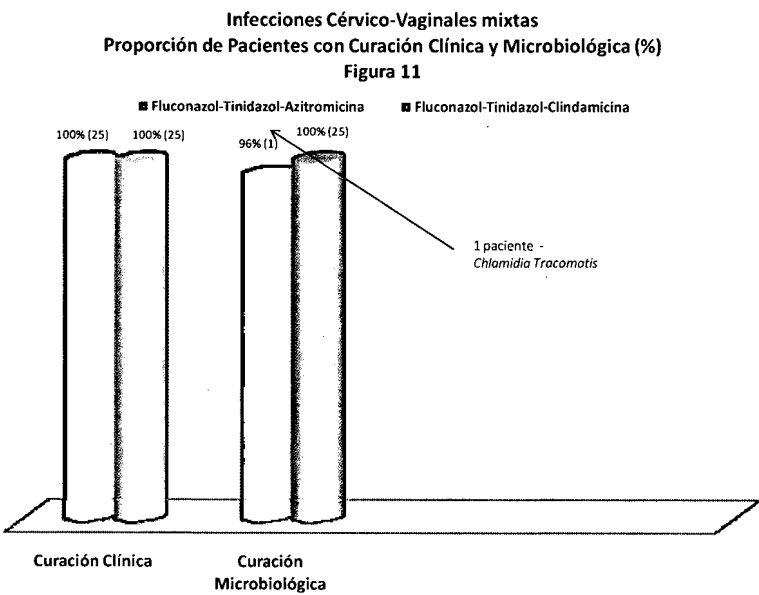
Tipo y frecuencia de microorganismos causales de infección cérvico-vaginal mixta, según tratamiento.

Cuadro 2

Microorganismo Tipo	Grupo A (Fluconazol + Tinidazol + Azitromocina)	Grupo B (Fluconazol + Tinidazol + Clindamicina)
Vaginosis bacteriana	20	23
Candidiasis	21	22
Chlamydia trachomatis	9	10
Ureaplasma urealyticum	8	7
Mycoplasma hominis	6	4
Trichomonas vaginalis	1	4

La proporción de pacientes que mostraron cura clínica en ambos Grupos fue del 100 %. Sin embargo en lo que se refiere a la erradicación

microbiológica, se identifico un caso positivo en el grupo de fluconazol + tinidazol + azitromicina, que ameritó tratamiento de rescate. Figura 11



En el cuadro 3, se expone la proporción de pacientes con presencia del microorganismo antes del tratamiento y al final del estudio, también se muestra el porcentaje de curación microbiológica.

Eficacia Microbiológica
Proporción de pacientes con presencia del microorganismo

Cuadro 3

Microorganismo	Tratamiento			
	Fluconazol-Tinidazol-Azitromicina		Fluconazol-Tinidazol-Clindamicina	
	Basal	Final del estudio	Basal	Final del estudio
<i>Trichomonas vaginalis</i>	4%	0%	16%	0%
<i>Vaginosis bacteriana</i>	80%	0%	92%	0%
<i>Ureoplasma urealyticum</i>	32%	0%	28%	0%
<i>Mycoplasma hominis</i>	24%	0%	16%	0%
<i>Candidiasis</i>	84%	0%	88%	0%
<i>Chlamydia trachomatis</i>	36%	4%	40%	0%
Cura Microbiológica	96%		100%	

La remisión de la sintomatología se hizo evidente en ambos grupos de tratamiento llegando al 100 % de curación clínica. El análisis estadístico

de los resultados observados para eficacia clínica y microbiológica no mostró diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. Cuadro 4

Eficacia Clínica
Proporción de pacientes con presencia del síntoma
Cuadro 4

Síntoma	Tratamiento			
	Fluconazol-Tinidazol-Azitromicina		Fluconazol-Tinidazol-Clindamicina	
	Basal	Final del estudio	Basal	Final del estudio
Flujo	100%	0%	100%	0%
Fetidez	72%	0%	84%	0%
Prurito	96%	0%	96%	0%
Edema	12%	0%	12%	0%
Ardor	64%	0%	80%	0%
Cura Clínica	100%		100%	

Eventos adversos

Cuatro pacientes que recibieron la combinación de fluconazol + tinidazol + azitromicina presentaron efectos adversos leves, en 3 casos de relacionó directamente con el

tratamiento, la duración de los efectos duró 24 horas y solo la paciente 2 ameritó la administración de un inhibidor H2 por la epigastralgia que presentaba, los pormenores se describen en el Cuadro 5

Eventos adversos
Cuadro 5

Paciente ID	Tratamiento	Evento adverso	Serio	Relacionado con el medicamento	Fecha de inicio	Fecha de terminación	Acción tomada
2	Fluconazol + tinidazol + azitromicina	Epigastralgia	No	Si	28/02/09	01/03/09	administración de un antagonista H2
8	Fluconazol + tinidazol + azitromicina	Vértigo, Insomnio	No	Si	12/03/09	13/03/09	Ninguna
33	Fluconazol + tinidazol + azitromicina	Ansiedad / Taquicardia/ Insomnio	No	Si	07/05/09	08/05/09	Ninguna
49	Fluconazol + tinidazol + azitromicina	Gastritis / Nausea / Vertigo	No	No	23/05/09	24/05/09	Ninguna

Discusión

La etiología de las infecciones de transmisión sexual no sufrió modificaciones, los agentes identificados en este estudio son similares a los reportados por otros autores nacionales, al igual que los detectados en la literatura internacional.

De un total de 167 pacientes estudiadas con secreción vaginal, 50 (30%) cumplieron con los criterios de infección cervico-vaginal mixta, esta incidencia es comparable a lo identificado por Figueroa y cols, Rivera-Rivera y cols, Villagrana y cols, cuyos porcentajes son 31.8%, 26% y 30.1% respectivamente, destacando como dos principales infecciones: la candidiasis cérvico-vaginal y la

vaginosis bacteriana, Baltazar-Reyes en un estudio realizado en sexoservidoras de la Cd. de Cuautla en Morelos, México, identifica igualmente las mismas patologías en un porcentaje de 22% y 18% respectivamente. La prevalencia de las infecciones mixtas en mujeres latinoamericanas, no difiere mucho de lo reportado en mujeres anglosajonas, en las que se describen frecuencias que van del 10 al 30 %.^{11,12,13,14}

Al identificar 2 o más agentes causales en la ICV mixta, para su tratamiento se requiere del uso de dos o más fármacos, lo que ha favorecido la tendencia mundial de administrar combinaciones de fármacos cuya utilidad ya ha sido probada al administrarlos individualmente.

En un estudio previo Villagrana-Zesati y colaboradores, probaron la eficacia de la combinación de dos fármacos: fluconazol más tinidazol obteniendo porcentajes de curación del 100%.⁷

En este ensayo clínico, se buscó ampliar las expectativas de curación con una nueva combinación de fluconazol + tinidazol + clindamicina, que permita extender el efecto terapéutico a microorganismos como la *Chlamydia trachomatis*, el *Mycoplasma hominis* y el *Ureaplasma urealyticum*, que ocuparon el 4°, 5° y 6° lugares en frecuencia, identificados en nuestra serie.^{11,12,13,15}

Fue evidente la homogeneidad de ambos grupos comparados, tanto en los datos demográficos, como con los microorganismos identificados. Esto permitió obtener resultados más confiables por tratarse de grupos muy semejantes.

Los tratamientos administrados, de un día de duración, favorecieron el cumplimiento y por lo tanto el porcentaje de apego fue del 100%. En la literatura mundial se hace referencia de la asociación de medicamentos y de corta duración para favorecer la adherencia.^{3,17}

Los eventos adversos fueron de intensidad leve y todos se presentaron en el grupo A, mientras que en el grupo de fluconazol + tinidazol + clindamicina, no se reportó ninguno.

Conclusiones

Nuestro estudio concluye, que el uso de combinación de antibióticos, es de alta utilidad en el tratamiento de las infecciones cérvico- vaginales mixtas.

La administración de un esquema corto resultó en una eficacia clínica del 100% para ambos tratamientos.

La eficacia microbiológica fue del 96% para la combinación de fluconazol + tinidazol + azitromicina y del 100% para fluconazol + tinidazol + clindamicina, con la ventaja éste último, de ser mejor tolerado.

REFERENCIAS

- 1.- Center for Diseases Control and Prevention (CDC). Trends in Reportable Sexually Transmitted Diseases in the United States, December 2006.
- 2.- McMillan HM, O'Carroll H, Lambert JS, Grundy KB, O'Reilly MS, et al. Screening for *Chlamydia trachomatis* in asymptomatic women attending outpatient clinics in a large maternity hospital in Dublin, Ireland. *Chlamydia Screening* 2006;82(6):503-505
- 3.- Bakken IJ. *Chlamydia trachomatis* and ectopic pregnancy: recent epidemiological findings. *Sexually transmitted diseases and urinary tract infections*. 2008;21(1):77-82

4.- McMahon Group. Infectious Diseases Special Edition: Overview of Antifungal Agent, 2007:10-43

5.- Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, et al. Maintenance Fluconazole Therapy for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *N Engl J Med* 2004;351:876-83

6.- Okun N, et al. Antibiotics for Bacterial Vaginosis or *Trichomonas Vaginalis* in Pregnancy; A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2005;105:857-868

7.- Villagrana-Zesati R, Reyna-Figueroa J, Ortiz-Ibarra J. Short-term therapy for mixed vaginal infections. *Int J Gynecol Obstet* 2006;92:149-150

8.- Lau C-Y, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transmit Dis* 2002;29:497-502.

9.- Sobel J, Peipert JF, McGregor JA, et al. Efficacy of clindamycin vaginal ovule (3-day treatment) vs. clindamycin vaginal cream (7-day treatment) in bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001;9:9-15.

10.- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2006 Supplement, Chlamydia Prevalence Monitoring Project Annual Report 2006. Rev ed Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention;

May 2008

11.- Figueroa-Damián R, Narcio-Reyes L. Frecuencia de Infecciones de Transmisión Sexual. *Ginec Obstet Mex* 1994;62:93-97

12.- Rivera-Rivera L, Quiterio-Trenado M, Cruz-Valdez A, Conde-González C. Prevalencia de vaginitis y vaginosis bacteriana: asociación con manifestaciones clínicas, de laboratorio y tratamiento. *Ginec Obst Mex* 1996;64:26-35

13.- Villagrana-Zesati JR. Etiología de las infecciones de transmisión sexual en la adolescente. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2001;21:69

14.- Baltazar-Reyes MC, Rivera L, Cruz A, Hernández C. Prevalencia de infecciones de transmisión sexual y factores de riesgo concomitantes e sexo servidoras de Cuautla, Morelos. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:36-47

15.- Debata NK, Venkatesh, Ohri VC. Prevalence of mycoplasmas in female genital tract. *Ind J Med Microbiol* 1997;15(1):25-7

16.- Brunton L, Lazo J, Parker K. Clindamicina en: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica de Goodman y Gilman*. Undécima edición, Ed. McGraw-Hill México, D.F. 2008 p 1188

17.- Hillier S, Holmes KK. Bacterial Vaginosis in Sexually Transmitted Diseases Fourth edition, Ed. McGraw-Hill, 2003 p 563-572

18.- Brunton L, Lazo J, Parker K.
Macrólidos (Eritromicina, Claritromicina
y Azitromocina en: Las Bases
Farmacológicas de la Terapéutica de

Goodman y Gilman. Undécima edición,
Ed. McGraw-Hill México, D.F. 2008 p
1182 - 86