



No. 11-036830- -00002-0000

Fecha: 2011-12-16 11:20:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 36

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A :

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 11 - 036.830

Solicitante: MERCK PATENT GMBH

Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Título de la nueva creación o denominación del signo: "COMPOSICION FARMACEUTICA
PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL"

Gaceta: 632

③ **OPOSICIÓN PRESENTADA POR:**

SOLICITANTE	Nombre: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: Carrera 44 N° 20 C 73 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA Lugar de Constitución: BOGOTA	C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 860.000.760-1	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CARRERA 104 N°119-95 OF 104 Teléfono: 2131213 Fax: 6121979 E-mail: negocios@optimum-co.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 51.975.664 TP 83823	

④ **FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:**

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la
misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

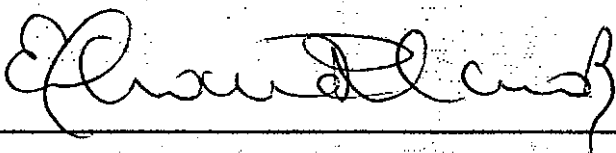
⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZFIRMA: 

C.C. 51'975.664

TP. 83823

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 107710

Bogotá D.C., Noviembre 02 de 2011 - 15:51:23

RECIBIDO DE : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

NI 860.000.760

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	430324134	01/11/2011	3.040.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
			304.000.00	304.000.00
				\$304.000.00

SON: **TRESCIENTOS CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036830- -00002-0000

Fecha: 2011-12-16 11:20:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 36

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 2 de 2011 - 15:51:24

Señor Director,
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 11 036830
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"COMPOSICION FARMACEUTICA PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL"
Solicitante : LABORATORIOS SENOSIAIN S.A DE C.V.
Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 632 del 20 de septiembre de 2011

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Bogotá, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada *"COMPOSICION FARMACEUTICA PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL"*, cuyo titular es LABORATORIOS SENOSIAIN S.A DE C.V., y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia,

atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular **FLUCONAZOL Y TINIDAZOL**. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 25 de MARZO de 2011, reivindicando prioridad bajo la solicitud MX20080011321 del 2008-09-04; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 632 del 20 de septiembre de 2011, cuya publicación internacional corresponde a la WO2010026469 del 2010-03-11.
- 2.2. La solicitud colombiana 11 036830 objeto de la presente oposición, se refiere a una composición farmacéutica oral sólida que comprende la combinación fluconazol, tinidazol y clindamicina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde el contenido de excipientes farmacéuticamente aceptables es significativamente menor que el contenido que los principios activos, y al uso de dicha composición para la administración oral con actividad terapéutica para el tratamiento de infecciones de transmisión sexual.
- 2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: “THE SYNDROMIC MANAGEMENT OF VAGINAL DISCHARGE USING SINGLE-DOSE TREATMENTS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN WEST AFRICA”, Pepin Jacques et al., publicada el 09 de septiembre de 2006.
- D2: WO2007079391 publicada el 12 de Julio de 2007.

2.5. El documento D1, “El manejo sintromico del flujo vaginal mediante tratamientos de dosis única: ensayo controlado aleatorizado en África Occidental ”, tiene como objeto el evaluar si dosis únicas de tratamientos son tan eficaces como terapia estándar en el manejo sintromico del flujo vaginal, mediante la realización de un ensayo aleatorio controlado donde se comparó la eficacia de una dosis única de tinidazol más fluconazol (TF) contra el tratamiento durante 7 días con metronidazol más 3 días de tratamiento con clotrimazol vaginal (MC) en 1570 mujeres que presentan flujo vaginal en las instituciones de salud primaria en Ghana, Guinea , Malí y Togo, donde los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos tratamientos por las enfermeras o los médicos de investigación usando sobres pre-codificados. La eficacia se evaluó basada en la respuesta sintomática en el día 14. dicho documento D1 revela de forma particular la eficacia del uso de una única dosis diaria de una combinación oral de fluconazol y tinidazol en el tratamiento de infecciones de transmisión sexual vulvovaginal.

2.6. Así mismo, el documento D2 se revela una composición farmacéutica que comprende un primer agente activo (por ejemplo, antibacteriano) y un segundo activo (por ejemplo, antifúngicos), y cuenta con un componente que está adaptado para bioadhesión a una superficie vulvovaginal. La composición según el documento D2 proporciona una liberación diferencial de los agentes activos en

este tipo de superficie, en donde el segundo agente activo presenta un perfil de liberación que tiene un importante retraso, ampliado y / o invertido en relación con el perfil de liberación del primer agente activo. De manera particular, dicho documento D2 describe el uso combinado de fluconazol y clindamicina para el tratamiento de infecciones de transmisión sexual.

2.7. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 en combinación con D2, carece evidentemente de ALTURA INVENTIVA.

2.8. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 11 036830 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.9. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.9.1. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA.** Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*. A la fecha de prioridad, 04 de septiembre de 2008, a partir del documento D1 por sí solo, o en combinación con D2, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a una composición farmacéutica oral sólida que comprende la combinación fluconazol, tinidazol y clindamicina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde el contenido de excipientes farmacéuticamente aceptables es significativamente menor que el contenido que los principios activos, y al uso de dicha composición para la administración oral con actividad terapéutica para el tratamiento de infecciones de transmisión sexual, teniendo en cuenta que la adición de clindamicina a la combinación revelada en dicho documento D1, tiene un efecto técnico previsible en vista del documento D2, que revela su uso para el tratamiento de infecciones vaginales de transmisión sexual; sobre lo cual se busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.9.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que

como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman los usos y un método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumple con el requisito de la aplicación industrial.

2.10. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones; sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.11. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada ***“COMPOSICION FARMACEUTICA PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL”***, cuyo titular es **LABORATORIOS SENOSLAIN S.A DE C.V.**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 632 del 20 de septiembre de 2011.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: “THE SYNDROMIC MANAGEMENT OF VAGINAL DISCHARGE USING SINGLE-DOSE TREATMENTS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN WEST AFRICA”, Pepin Jacques et al., publicada el 09 de septiembre de 2006.
- D2: WO2007079391 publicada el 12 de Julio de 2007.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

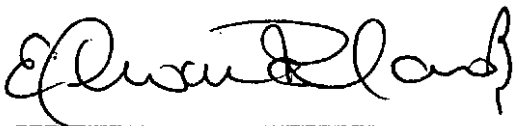
Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: "THE SYNDROMIC MANAGEMENT OF VAGINAL DISCHARGE USING SINGLE-DOSE TREATMENTS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN WEST AFRICA", Pepin Jacques et al., publicada el 09 de septiembre de 2006.
 - D2: WO2007079391 publicada el 12 de Julio de 2007.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

PODER ESPECIAL

Yo, **ORLANDO MUÑOZ MARTINEZ**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Bogotá (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Bogotá (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 11 036.830, titulada "**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL**", cuyo titular **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V** publicada en la gaceta No. 632 del 20 de septiembre de 2011.

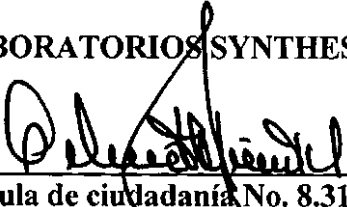
Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Bogotá (Colombia) a los 07 días del mes de diciembre de 2011.

LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.




Cédula de ciudadanía No. 8.317.044 de Medellín
NIT: 860.000.760-t
Representante Legal



DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Comparación ante el Notario 18 del Circulo de Bogotá

Muñoz *Orlando* MARTINEZ
8317044

Medellin y
declaró que el firma y la lo que
aparecen en el documento es su
propia y que el contenido es

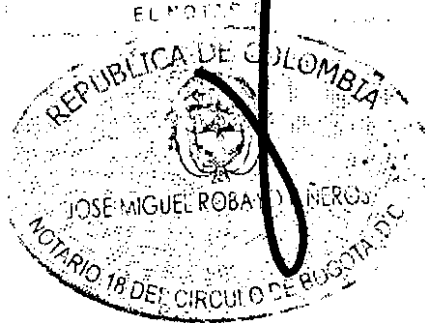
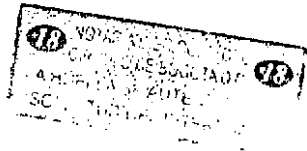
verdadero.

07 DIC 2011

[Signature]



REPUBLICA DE COLOMBIA





CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

2 DE DICIEMBRE DE 2011 HORA 11:18:02

R033215772

PAGINA: 1 de 5

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL

CERTIFICA:

NOMBRE : LABORATORIOS SYNTHESIS S A S

N.I.T. : 860000760-1

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

MATRICULA NO: 00008059 DEL 23 DE MARZO DE 1972

CERTIFICA:

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL DE NOTIFICACION JUDICIAL : synthe@synthesis.com.co

DIRECCION COMERCIAL : CRA 44 NO 20C 73

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL COMERCIAL : synthe@synthesis.com.co

CERTIFICA:

CONSTITUCION: ESCRITURA PUBLICA NO.2078, NOTARIA 8 BOGOTA, DEL 27 DE JULIO DE 1.950, INSCRITA EL 10 DE AGOSTO DE 1.950, BAJO EL NO. 21.766 DEL LIBRO RESPECTIVO ACLARADA POR ESCRITURA NO. 3608 DEL 8 DE OCTUBRE DE 1.956 NOTARIA 8 DE BOGOTA INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 19 DE OCTUBRE DE 1.956 BAJO EL NO. 35.547 DEL LIBRO RESPECTIVO, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA: "LABORATORIOS BALBAG".

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3997 OTORGADA EN LA NOTARIA 8 DE BOGOTA EL 24 DE NOVIEMBRE DE 1.952, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 1 DE DICIEMBRE DE 1.952, BAJO EL NUMERO 26.158 DEL LIBRO RESPECTIVO, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: "LABORATORIOS BALBAG" POR EL DE "LABORATORIO SYNTHESIS" E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 6491 OTORGADA EN LA NOTARIA 1. DE BOGOTA EL 24 DE DICIEMBRE DE 1.981, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 12 DE MARZO DE 1.982, BAJO EL NUMERO 113.297 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE "LABORATORIOS SYNTHESIS - BALAVOINE Y CIA. S.C.A" POR EL DE "LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA. Y CIA. S.C.A" E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 8580 OTORGADA EN LA NOTARIA 3 DE BOGOTA EL 4 DE DICIEMBRE DE 1.973, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 7 DE ENERO DE 1.974, BAJO EL NUMERO 14.478 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRASFORMO DE LIMITADA EN COMANDITA POR ACCIONES BAJO EL NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS BALAVOINE Y CIA. S.C.A.

CERTIFICA:

QUE POR ACTA NO. 117 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, DEL 30 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 10 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NÚMERO 1390261 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD EN COMANDITA POR ACCIONES A SOCIEDAD POR ACCIONES SIMPLIFICADA BAJO EL NOMBRE DE: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO.5.435 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, NOTARIA PRIMERA DE SANTAFE DE BOGOTA, INSCRITA EL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, BAJO EL NO.556.909 DEL LIBRO IX, ADICIONADA POR LOS REGISTROS 557 146 DEL 1 DE OCTUBRE DE 1.996, Y 557.301 DEL 2 DE OCTUBRE DE 1996 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA COMUNICO QUE SE FUSIONO, ABSORBIENDO A LA SOCIEDAD "SYNTHESIS VETERINARIA LTDA Y CIA S C A"

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO.1024 DEL 28 DE FEBRERO DE 1997, DE LA NOTARIA 1. DE SANTAFE DE BOGOTA, INSCRITA EL 31 DE MARZO DE 1997, BAJO EL NUMERO 579245 DEL LIBRO IX, CELEBRO ACUERDO DE FUSIÓN CON LA SOCIEDAD PRODUCTOS DIETÉTICAS DIETESYN S.A, DONDE LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA FUE LA ABSORBENTE.

CERTIFICA:

QUE POR ACTA NO. 120 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 29 DE JULIO DE 2010, INSCRITA EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 01429837 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA (ABSORBENTE) ABSORBE MEDIANTE FUSIÓN A LAS SOCIEDADES INMUNOSYN SAS Y GYNOPHARM SAS LAS CUALES SE DISUELVEN SIN LIQUIDARSE.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
4471	18-XII-1.956	8 BTA.	22-XII-1.956 NO. 36.077
3322	31-XII-1.958	8 BTA.	12-I-1.959 NO. 42.034
2322	22-IX-1.961	8 BTA.	29-IX-1.961 NO. 51.161
290	2-II-1.967	6 BTA.	24-II-1.967 NO. 71.304
8545	16-XII-1.967	6 BTA.	26-I-1.968 NO. 75.041
4679	20-XII-1.967	8 BTA.	26-I-1.968 NO. 75.042
3010	14-V-1.968	6 BTA.	30-V-1.968 NO. 76.244
2931	4-V-1.970	6 BTA.	18-V-1.970 NO. 84.983
5656	13-VII-1.970	6 BTA.	13-VIII-1.970 NO. 86.126
3487	15-VII-1.971	3 BTA.	29-VII-1.971 NO. 90.980
4638	10-VII-1.984	11 BTA.	27-VIII-1.984 NO.157.001
1443	14-III-1.985	11 BTA.	26- III-1.985 NO.167.627
724	11- II-1.985	1 BTA.	21- II-1.985 NO.165.940
4836	11-VIII-1986	1 BTA.	23- IX -1.986 NO.197.784
5659	15- IX -1986	1 BTA.	23- IX -1.986 NO.197.784
6326	16- X -1987	1 BTA.	23- X -1.987 NO.221.604
5164	21-VIII-1990	1 BTA.	3- IX -1.990 NO.303.579
9244	23-XII- 1991	1 STAFE.BTA.	8-I -1.992 NO.351.255
8145	15- X - 1992	1 STAFE.BTA.	16- X-1.992 NO.382.488
1374	26- III-1993	1 STAFE.BTA.	19- III-1993 NO.399972
3120	01-VI-1.995	1A.STAFE BTA	23-VI- 1.995 NO.498.060
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	30-IX- 1.996 NO.556.909
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	01- X- 1.996 NO.557.146
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	02- X- 1.996 NO.557.301
5942	7-X -1.996	1A.STAFE BTA	11- X- 1.996 NO.558.222
6305	24-X--1.996	1A.STAFE BTA	07-XI--1.996 NO.561.207
6929	25-XI-1.996	1A.STAFE BTA	12-XII-1.996 NO.565.961
787	19-II-1.997	1A.STAFE BTA	25-II -1.997 NO.575.141



01



* 1 1 3 2 4 7 6 6 8 *

13

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

2 DE DICIEMBRE DE 2011 HORA 11:18:02

R033215772

PAGINA: 2 de 5

* * * * *

1024

28-II-1.997 1A.STAFE BTA 31-III-1.997 NO.579.245

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0007110	1997/10/28	0001	BOGOTA D.C.	1997/11/06	00609204
0001896	1998/03/16	0001	BOGOTA D.C.	1998/04/01	00628368
0002924	1998/04/21	0001	BOGOTA D.C.	1998/05/18	00634309
0002377	2000/06/14	0001	BOGOTA D.C.	2000/06/20	00733626
0000SIN	2004/06/22	0000	BOGOTA D.C.	2004/06/28	00940785
117	2010/04/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/06/10	01390261
120	2010/08/18	0000	BOGOTA D.C.	2010/08/26	01409241
120	2010/08/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/09/13	01413659
120	2010/07/29	0000	BOGOTA D.C.	2010/11/19	01429837
139	2011/06/07	0000	BOGOTA D.C.	2011/06/20	01489422
146	2011/10/24	0000	BOGOTA D.C.	2011/11/30	01531828

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 27 DE JULIO DE 2040

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: EL OBJETO DE LA SOCIEDAD ES EL EJERCICIO DE TODAS LAS ACTIVIDADES COMERCIALES PARA: 1) LA IMPORTACIÓN, EXPORTACIÓN, FABRICACIÓN, COMERCIALIZACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, HIGIÉNICOS, VETERINARIOS E IMPLEMENTOS MÉDICOS. 2) CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD LÍCITA DE COMERCIO RELACIONADA CON SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL Y TODO LO QUE SE RELACIONA CON LA IMPORTACIÓN DE LOS BIENES Y EQUIPOS NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL. 3) TENER LA REPRESENTACIÓN EN COLOMBIA DE EMPRESAS O SOCIEDADES ESTABLECIDAS FUERA DEL TERRITORIO COLOMBIANO, CUYO OBJETO SEA SIMILAR O COMPLEMENTARIO. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL, LA SOCIEDAD PODRÁ ADELANSTAR Y CELEBRAR LOS SIGUIENTES ACTOS Y CONTRATOS: A) EXPORTAR E IMPORTAR, AGENCIAR, DISTRIBUIR, COMERCIALIZAR, COMPRAR O VENDER A COMISIÓN O CONSIGNACIÓN O DE CUALQUIER OTRA FORMA O MODALIDAD, TODA CLASE DE EQUIPOS, APARATOS, BIENES AL POR MAYOR O AL DETAL, Y SERVICIOS RELACIONADOS CON SU ACTIVIDAD. B) GRAVAR EN CUALQUIER FORMA LOS BIENES DE SU PROPIEDAD MUEBLES O INMUEBLES, DAR EN PRENDA LOS PRIMEROS O HIPOTECAR LOS SEGUNDOS PARA GARANTIZAR OBLIGACIONES DE LA SOCIEDAD. C) CONSTITUIR APODERADOS QUE LE REPRESENTEN, ASOCIARSE CON OTRAS COMPAÑÍAS DE LA MISMA O PARECIDA NATURALEZA Y EN GENERAL REALIZAR TODA CLASE DE OPERACIONES COMERCIALES O CIVILES Y EJECUTAR O CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS O ACTOS DEL MISMO ORDEN, YA SEAN INDUSTRIALES, COMERCIALES O FINANCIEROS ENCAMINADOS A ALCANZAR LOS FINES QUE SE PROPONEN. D) ADQUIRIR, ENAJENAR, ADMINISTRAR, RECIBIR O DAR EN ARRENDATARIO O A CUALQUIER TÍTULO, TODA CLASE DE BIENES MUEBLES E INMUEBLES. E) INTERVENIR ANTE TERCEROS O ANTE LOS ACCIONISTAS MISMOS COMO ACREEDORA O COMO DEUDORA

EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTÍAS DEL CASO, CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS; F) EFECTUAR CUALQUIER CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR DEPÓSITOS, EFECTUAR PRESTAMOS. OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TÍTULOS VALORES RECIBIRLOS EN PAGO; G) CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES.

CERTIFICA:

CAPITAL:

** CAPITAL AUTORIZADO **

VALOR : \$22,000,000,000.00
NO. DE ACCIONES : 22,000,000.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

** CAPITAL SUSCRITO **

VALOR : \$20,362,200,000.00
NO. DE ACCIONES : 20,362,200.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

** CAPITAL PAGADO **

VALOR : \$20,362,200,000.00
NO. DE ACCIONES : 20,362,200.00
VALOR NOMINAL : \$1,000.00

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: LA SOCIEDAD CONTARÁ CON UN GERENTE, QUIEN TENDRÁ DOS SUPLENTE DENOMINADOS SUBGERENTES, QUIENES LO REEMPLAZARÁN EN LAS FALTAS OCASIONALES, TEMPORALES O ABSOLUTAS DE AQUEL.

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ACTA NO. 127 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 12 DE NOVIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 23 DE NOVIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 01430759 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
GERENTE	
PALACIOS LUIS ALBERTO	C.E. 000000000319788

QUE POR ACTA NO. 117 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 30 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 10 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01390261 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUBGERENTE	
MUÑOZ MARTINEZ ORLANDO	C.C. 000000008317044

QUE POR ACTA NO. 139 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 7 DE JUNIO DE 2011, INSCRITA EL 20 DE JUNIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01489425 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUBGERENTE	
PICART LAURENZ FRANCISCO JAVIER	C.E. 00000000E399661

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: EL GERENTE DE LA SOCIEDAD TIENE A SU CARGO LA ADMINISTRACIÓN INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, ASÍ COMO LA REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA MISMA Y EN TAL VIRTUD LE ESTÁN ASIGNADAS LAS SIGUIENTES FUNCIONES Y ATRIBUCIONES: A) LLEVAR LA REPRESENTACIÓN DE LA ENTIDAD, TANTO JUDICIAL COMO EXTRAJUDICIALMENTE. B) EJECUTAR LOS



PAGINA: 3 de 5

* * * * *

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 3511 DE LA NOTARIA 18 DE BOGOTA D.C., DEL 8 DE SEPTIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 1 DE OCTUBRE DE 2010 BAJO EL NO. 00018604 DEL LIBRO V, COMPARECIO JOSE ANTONIO JAIME ESCOBAR IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.262.407 DE BOGOTA, EN SU CALIDAD DE GERENTE DE LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL A OLGA VICTORIA PRIETO ZAMORA, IDENTIFICADA CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 52.780.303 DE BOGOTA PARA QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., PROMUEVA Y DEFienda LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD JUDICIAL Y EXTRAJUDICIALMENTE, EN TODA ESPECIE DE GESTIONES Y ACTUACIONES ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JURISDICCIONALES Y EN ESPECIAL PARA: A. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS. B. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR A DECISIONES DE ÁRBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS MISMOS O A SUS ADMINISTRADORES. C.

~~ADELANTE CUALQUIER TIPO DE TRÁMITE ANTE EL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE~~
MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES. D.
RECIBIR NOTIFICACIÓN DE TODAS LAS PROVIDENCIAS QUE SE EXPIDAN DENTRO
DE LOS DIFERENTES TRÁMITES E INTERPONER LOS RECURSOS PROPIOS DE LA VÍA
GUBERNATIVA. E. REPRESENTAR Y VIGILAR ANTE LOS FUNCIONARIOS, OFICINAS
Y DEPENDENCIAS DEL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS
INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES, TODAS LAS SOLICITUDES QUE
CONTENGAN TRÁMITES A NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. F.
SOLICITAR, OBTENER, REVISAR Y MODIFICAR REGISTROS SANITARIOS. G.
OBTENER ANTE LAS OFICINAS Y AUTORIDADES NACIONALES QUE CORRESPONDAN Y
EN ESPECIAL DE LA DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, REGISTROS DE MARCAS,
RENOVACIÓN DE REGISTROS MARCARIOS, ANOTACIÓN DE TRASPASOS Y CAMBIO DE
NOMBRE, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE DE OPOSICIONES, PRESENTACIÓN Y TRÁMITE
DE RECURSOS POR LA VÍA GUBERNATIVA Y DEMÁS DILIGENCIAS RELACIONADAS, A
CUYO EFECTO LA FACULTA PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES, PARA ELEVAR
SOLICITUDES, FORMULAR DESCRIPCIONES, APELACIONES Y RECLAMOS, SOLICITAR
TESTIMONIO, RECIBIR, DESISTIR, SUSTITUIR, CANCELAR, TRANSIGIR,
RENUNCIAR, ACEPTAR NOTIFICACIONES Y NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES Y
EXTRAJUDICIALES. H. ADQUIRIR MARCAS, PATENTES, PROCEDIMIENTOS DE
FABRICACIÓN, EXPLOTADAS EN CUALQUIER FORMA, YA SEA UTILIZÁNDOLOS
DIRECTAMENTE O PERMITIENDO SU EXPLOTACIÓN POR OTRAS PERSONAS NATURALES
O JURÍDICAS CONTRA EL PAGO DE REGALÍAS O PARTICIPACIONES. I. CELEBRAR
Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS,
COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE
RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS
QUE SEAN CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES. J. RECIBIR
NOTIFICACIONES DE CUALESQUIERA TIPO DE ACTOS EMANADOS DE LAS
AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JUDICIALES. K. PRESENTAR RECURSOS POR LA
VÍA ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, RENUNCIAR A TÉRMINOS, DESISTIR,
CONCILIAR, TRANSIGIR Y MODIFICAR. L. ELEVAR PETICIONES Y SOLICITAR
INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JURISDICCIONALES. M.
PRESENTAR DEMANDAS ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES.
N. SUSTITUIR EL PRESENTE PODER Y REVOCAR TAL SUSTITUCIÓN DENTRO DE LA
REPÚBLICA DE COLOMBIA.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR CERTIFICACION DE REVISOR FISCAL DEL 4 DE OCTUBRE DE 2011,
INSCRITA EL 10 DE OCTUBRE DE 2011 BAJO EL NUMERO 01519171 DEL LIBRO
IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PRINCIPAL	
ARCILA SABOGAL DIANA YAMILE	C.C. 000000052828052

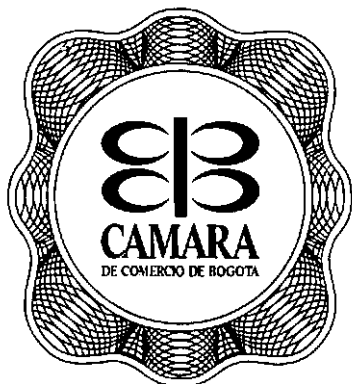
QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REVISOR FISCAL DEL 28 DE JUNIO DE 2010,
INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01397034 DEL LIBRO IX,
FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL SUPLENTE	
PRADA SANCHEZ NUBIA MARCELA	C.C. 000001032358923

QUE POR ACTA NO. 119 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 22 DE JUNIO DE
2010, INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01397026 DEL LIBRO
IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PERSONA JURIDICA	
DELOITTE & TOUCHE LTDA	N.I.T. 000008600058134

CERTIFICA:



01



* 1 1 3 2 4 7 6 7 0 *

15

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

2 DE DICIEMBRE DE 2011 HORA 11:18:02

R033215772

PAGINA: 4 de 5

PERMISO DE FUNCIONAMIENTO:QUE POR RESOLUCION NO.05952 DEL 11 DE JUNIO DE 1.985, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 8 DE JULIO DE 1.985 BAJO EL NO. 172.879 DEL LIBRO IX, LA SUPERINTENDENCIA - DE SOCIEDADES CONCEDIO PERMISO DEFINITIVO DE FUNCIONAMIENTO A LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

QUE POR RESOLUCION NO.09006 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1.986 SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES INSCRITA EL 16 DE ENERO DE 1.987 BAJO EL NO.204.133 DEL LIBRO IX, SE AUTORIZO A LA SOCIEDAD PARA COLOCAR SETENTA Y CUATRO MIL (\$74.000) ACCIONES DE LAS QUE TIENE EN RESERVA, A SU VALOR NOMINAL DE CIEN PESOS (\$100.00) M/CTE., CADA UNA.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTANTE LEGAL DEL 28 DE JUNIO DE 2011, INSCRITO EL 1 DE JULIO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01492789 DEL LIBRO IX, SE COMUNICO QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL POR PARTE DE LA SOCIEDAD MATRIZ: LABORATORIOS SYNTHESIS S A S, RESPECTO DE LAS SIGUIENTES SOCIEDADES SUBORDINADAS:

- SOCIEDAD PARA LA ENSEÑANZA DE LA HOMEOPATIA CLINICA S A S QUIEN SE IDENTIFICARA CON LA SIGLA S E C H

DOMICILIO: BOGOTA D.C.

FECHA DE CONFIGURACION DE LA SITUACION DE CONTROL : 2011-05-31

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTANTE LEGAL DEL 9 DE MARZO DE 2011, INSCRITO EL 18 DE MARZO DE 2011 BAJO EL NUMERO 01462396 DEL LIBRO IX, COMUNICO LA SOCIEDAD MATRIZ:

- EUROPEAN CHEMICALS & CO

DOMICILIO: (FUERA DEL PAIS)

QUE SE HA CONFIGURADO UNA SITUACION DE CONTROL CON LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA.

CERTIFICA:

*** ACLARACIÓN SITUACIÓN DE CONTROL Y DE GRUPO EMPRESARIAL ***
SE ACLARA LA SITUACIÓN DE CONTROL Y GRUPO EMPRESARIAL INSCRITA CON EL NO. 01462396 DEL 9 DE MARZO DE 2011 DEL LIBRO IX EN EL SENTIDO DE INDICAR QUE SE CONFIGURÓ DESDE EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010.

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS:

NOMBRE : CARDIOPHARM

MATRICULA NO : 00537358 DE 3 DE MARZO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GENERICS

MATRICULA NO : 00664623 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : MASCOTT

MATRICULA NO : 00664622 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : ONCOPHARM

MATRICULA NO : 00625764 DE 13 DE DICIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GASTROPHARM

MATRICULA NO : 00621442 DE 2 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : GYNECOPHARM

MATRICULA NO : 00621245 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : ENTEROPHARM

MATRICULA NO : 00621244 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

NOMBRE : EQUIPHARMA

MATRICULA NO : 00556630 DE 21 DE JULIO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 14 DE MARZO DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2011

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,



01



* 1 1 3 2 4 7 6 7 1 *

16

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

2 DE DICIEMBRE DE 2011

HORA 11:18:02

R033215772

PAGINA: 5 de 5

* * * * *

VALOR : \$ 3,700

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Handwritten signature
2

ANEXO

The syndromic management of vaginal discharge using single-dose treatments: a randomized controlled trial in West Africa

Jacques Pépin,^a François Sobela,^b Nzambi Khonde,^b Thomas Agyarko-Poku,^b Soumaila Diakité,^b Sylvie Deslandes,^a Annie-Claude Labbé,^c Mohamed Sylla,^b Comfort Asamoah-Adu,^b & Eric Frost^a

Objective To evaluate whether single-dose treatments are as effective as standard therapy in the syndromic management of vaginal discharge.

Methods A randomized controlled effectiveness trial compared single-dose tinidazole plus fluconazole (TF) with treatment for 7 days with metronidazole plus 3 days of treatment with vaginal clotrimazole (MC) among 1570 women presenting with vaginal discharge at primary health care institutions in Ghana, Guinea, Mali and Togo. Participants were randomly allocated to one of the two treatments by research nurses or physicians using precoded envelopes. Effectiveness was assessed by symptomatic response on day 14.

Clinical identifier ClinicalTrials.gov NCT00313131.

Findings The two treatment regimens had similar effectiveness: complete resolution was seen in 66% (TF) and 64% (MC) and partial resolution in 33% (TF) and 34% (MC) of participants ($P = 0.26$). Effectiveness was similar among subgroups with vulvovaginal candidiasis, *Trichomonas vaginalis* vaginitis or bacterial vaginosis. The two treatment regimens had a similar effectiveness among human immunodeficiency virus (HIV)-infected (TF: $n = 76$, 71% complete resolution, 28% partial; MC: $n = 83$, 72% complete resolution, 25% partial, $P = 0.76$) and HIV-uninfected women (TF: $n = 517$, 68% complete, 32% partial; MC: $n = 466$, 65% complete, 33% partial, $P = 0.20$). Cervical infections with *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* were uncommon among women not involved in sex work, were associated with bacterial vaginosis or *T. vaginalis* vaginitis, and did not alter response to treatment with agents active against vaginal infections. Four-fifths of women not relieved by a single dose of TF had a favourable response when MC was administered as second-line treatment.

Conclusion Single-dose TF is as effective as multiple-dose MC in the syndromic management of vaginal discharge, even among women with HIV-infection. Given its low price and easier adherence, TF should be considered as a first-line treatment for vaginal discharge syndrome.

Bulletin of the World Health Organization 2006;84:729-738.

Voir page 736 le résumé en français. En la página 736 figura un resumen en español.

يمكن الاطلاع على الملخص بالعربية في صفحة 737.

Introduction

Despite the contradictory results of large trials in East Africa, the syndromic management of sexually transmitted infections (STI) remains a public health priority: whether or not it reduces transmission of human immunodeficiency virus (HIV), this intervention relieves patients' symptoms, lowers the risk of complications and reduces transmission of etiological agents.¹⁻⁵ Within core groups such as sex workers (SW) and their clients, STI could be important cofactors of HIV transmission even if this is less marked in the general adult population.⁶ Furthermore, effective management of STI among SW can enhance the credibility and acceptability

of interventions aimed primarily at increasing the use of condoms.

Syndromic management implies the simultaneous treatment of two or more infections: the higher cost of drugs is more than compensated by savings on diagnostic assays, but adverse effects are more frequent and adherence to multiple-dose regimens can be suboptimal.^{1,2} Whereas strategies for the syndromic management of STI in men are standardized and very effective, this is not yet the case for vaginal discharge, which is by far the most common STI syndrome among women.^{1,2} In the majority of cases, this syndrome is caused by either bacterial vaginosis (BV), *Trichomonas vaginalis* (TV) vaginitis, vulvovaginal candidiasis (CA) or any combination

thereof. In West Africa, classical agents of cervicitis (*Neisseria gonorrhoeae* (NG) or *Chlamydia trachomatis* (CT)) are found in only 5–10% of women who are not SW and 10–25% of SW seeking treatment for a vaginal discharge.⁷⁻¹¹ To these pathogens must be added *Mycoplasma genitalium*, recently identified as an agent of cervicitis in West Africa.¹⁰ The emergence of a generic drug industry in the developing world has led to a significant reduction in the cost of STI syndromic management, even with single-dose drugs.¹²⁻¹⁴ To determine whether single-dose therapy would be as effective as standard therapy in the context of African primary health care institutions providing care to populations with a relatively high prevalence of HIV, we

^a Department of Microbiology and Infectious Diseases, University of Sherbrooke, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, 3001, 12^{ème} Avenue Nord, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4, Canada. Correspondence to Dr Jacques Pépin (email: jacques.pépin@usherbrooke.ca).

^b West Africa Project to Combat AIDS, Accra, Ghana; Lomé, Togo; Conakry, Guinea; Bamako, Mali.

^c Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montreal, Canada.

Ref. no. 06-029819

(Submitted: 10 January 2006 – Final revised version received: 18 April 2006 – Accepted: 5 May 2006)

conducted a randomized controlled trial comparing the effectiveness of single-dose tinidazole/fluconazole to that of a 7-day course of metronidazole plus intravaginal clotrimazole for 3 days.

Methods

Sites and data collection

This multicentre study involved nine health-care facilities in four West African countries:

- in Ghana, the STI clinics of Accra-Adabraka and Kumasi-Suntreso;
- in Guinea, the Madina and Carrière health centres, Conakry;
- in Mali, the Korofina and Soutoura health centres, Bamako; and
- in Togo, the STI clinics of Amoutivé and Agoé Nyivé (Lomé) and the health centre of Adakpamé.

The study protocol was approved by the national ethics committee of each country and by the institutional review board of the Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Canada. It was designed as an effectiveness trial, done under conditions similar to those routinely seen in these facilities. Between January 2004 and April 2005, we recruited women who consulted the health centre for a vaginal discharge, regardless of HIV status or involvement in transactional sex, who were local residents and consented to participate. We excluded SW who sought active screening for STI, pregnant women, those whose main complaint was lower abdominal pain and those allergic to one of the study drugs. Women not eligible for the study were treated according to the algorithms routinely used in the health facility.

At the initial visit, a questionnaire was used to gather information on demographic and behavioural characteristics, current complaints and the recent intake of antimicrobials. During gynaecological examination, the presence of vulvar inflammation, the characteristics of the discharge and signs of cervicitis (mucopurulent cervical discharge, pus on the swab, cervical bleeding after sampling and cervical inflammation) were noted. Two samples were obtained from secretions in the vaginal fornix and two from the endocervix, after cleaning the latter. The first vaginal sample was deposited in the Amplicor transport medium (Roche, USA) and used for the detection of *Trichomonas vaginalis*; the second was used to deposit secretions on a slide which was Gram-stained to detect

the presence of BV (Nugent score ≥ 7)¹⁵ and/or yeasts compatible with *Candida albicans*. The first cervical sample, deposited in the Amplicor medium, was tested by polymerase-chain reaction (PCR) for the presence of NG, CT and *Mycoplasma genitalium* (MG);^{7,10} the second was used to measure the leukocyte count per high-power field (hpf) as the mean of five counts. HIV serology was performed on capillary blood using an algorithm of two different enzyme immunoassays (Detect-HIV, Adaltis, Canada and Genie II HIV-1/HIV-2, Bio-Rad, France) and INNO-LIA HIV I/II Score (Innogenetics, Belgium) was used for the confirmation of discordant results between the first and second enzyme immunoassays.

Participants were identified only by a study number. Laboratory assays, including HIV serology, were performed anonymously. Women wishing to know their HIV status received pre-test counselling and a properly identified sample of venous blood was obtained. Processing of this sample, post-test counselling, and eventual referral to a facility providing treatment with antiretrovirals were performed as routinely done for patients not participating in the study.

Randomization

Randomization, stratified according to whether or not the woman was a sex worker, was conducted in each participating centre by the research nurses or physicians, using pre-coded envelopes. Participants were randomly assigned to a group receiving either tinidazole 2 g, single dose and fluconazole 150 mg, single dose or metronidazole 500 mg twice a day for 7 days and clotrimazole vaginal cream for 3 days. Women found to have at least one sign of cervicitis were given ciprofloxacin (500 mg, single dose) and azithromycin (1 g, single dose); those with a genital ulcer received ciprofloxacin (500 mg twice a day for 3 days) and benzathine penicillin (2.4 M units intramuscular, single dose). Fluconazole, tinidazole and, when necessary, ciprofloxacin and azithromycin, were swallowed by the patient under direct observation. Patients allocated to the group receiving metronidazole and clotrimazole used these drugs at home. Because the study aimed to measure effectiveness, generic drugs bought in West Africa were used. It would have been impractical to use placebos. Given the low prevalence of gonococcal and

chlamydial infections anticipated among non-SW,¹⁰ no attempt was made to treat their male partners.

Follow-up and outcomes

Participants were asked to come for a follow-up visit on day 14. A questionnaire verified the subjective response to treatment, which was the primary outcome. A clinical examination was performed to document whether there was an objective resolution of the vaginal discharge (secondary outcome). Vaginal and cervical samples were obtained for Gram staining; other secondary outcomes were the disappearance of *C. albicans* and the resolution of BV in vaginal secretions. Participants still complaining of vaginal discharge were given oral metronidazole (500 mg twice a day for 7 days) and clotrimazole cream (for 3 days) and asked to come back on day 28. If this second treatment led to no improvement, the choice of therapy was then left to the discretion of local health-care workers.

Sample size and statistical analyses

Aiming for 90% power, an alpha of 0.05, assuming that 50% of participants would have BV, that 25% of all women would be lost to follow-up and that the effectiveness of a 7-day course of metronidazole in women with BV would be 90%, we needed 381 women with BV in each group to show that the difference in effectiveness between metronidazole and tinidazole would be inferior to 10%. We aimed to enrol 1524 participants. Data were analysed with Stata 8.0 software. Categorical variables were compared using the χ^2 or Fisher's test. Logistic regression was used for multivariate analysis.

Clinical identifier

ClinicalTrials.gov NCT00313131.

Results

A total of 811 women were randomly assigned to receive tinidazole/fluconazole, and 759 to receive metronidazole/clotrimazole (Table 1 and Trial profile (Fig. 1)), suggesting that the randomization procedure was not always respected. Nevertheless, the groups were well balanced and no significant difference was seen between them in age, sex work, duration of discharge, prior treatment, presence of other symptoms, signs of

Table 1. Baseline characteristics of the two treatment groups

	Metronidazole + clotrimazole (%) (n = 759)	Tinidazole + fluconazole (%) (n = 811)
Country		
Ghana	352 (46)	350 (43)
Guinea	124 (16)	141 (17)
Mali	74 (10)	89 (11)
Togo	209 (28)	231 (28)
Age (years)		
11–20	192 (25)	216 (27)
21–30	397 (52)	404 (50)
>30	146 (23)	191 (24)
Sex worker (SW)		
Yes	281 (37)	304 (37)
No	478 (63)	507 (63)
Number of sex partners during last 3 months (non-SW only)		
None	68 (4)	87 (11)
One	508 (82)	406 (60)
≥2	20 (4)	13 (3)
Duration of vaginal discharge (days)		
≤7	314 (41)	323 (40)
8–14	169 (22)	173 (21)
≥15	274 (36)	312 (39)
Other symptoms		
Lower abdominal pain	253 (34)	297 (37)
Dyspareunia	242 (32)	248 (31)
Disuria	127 (16)	140 (17)
Vulvovaginitis	625 (82)	685 (84)
Prior treatment of current episode of vaginal discharge	224 (30)	233 (29)
Signs of cervicitis on examination		
Cervical discharge	228 (30)	223 (27)
Pus on cervical swab	206 (27)	198 (24)
Cervical bleeding after sampling	98 (13)	96 (12)
Cervical inflammation	27 (3)	153 (19)
Cervical motion tenderness	164 (22)	195 (24)
Also given ciprofloxacin + azithromycin for presumed cervicitis	408 (54)	414 (51)
Also given ciprofloxacin + benzathine penicillin for genital ulcer	34 (4)	46 (6)
Leukocytes on cervical secretions (per hpf)*		
<10	539 (71)	602 (74)
10–29	111 (17)	130 (16)
≥30	35 (11)	77 (10)
Presence of pathogens		
Non-sex workers		
Vaginitis on Gram stain	231 (49)	224 (44)
Yeast cells on Gram stain	168 (35)	172 (34)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	30 (6)	32 (6)
<i>Chlamydia trachomatis</i> (CT)	6 (1)	13 (3)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (NG)	8 (1)	6 (1)
<i>Mycoplasma genitalium</i> (MG)	11 (2)	12 (2)
CT, NG or MG	24 (5)	29 (6)
Human immunodeficiency virus (HIV)	33 (8)	35 (6)

(Table 1, cont.)

	Métronidazole + clotrimazole (%) (n = 759)	Tinidazole + fluconazole (%) (n = 811)
Sex workers		
Vaginitis on Gram stain	135 (48)	136 (45)
Yeasts/cells on Gram stain	67 (24)	74 (24)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	46 (16)	49 (16)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	23 (8)	19 (6)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	25 (9)	28 (9)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	27 (10)	29 (10)
CT, NG or MG	60 (21)	64 (21)
HIV	77 (28)	75 (25)

* npf = high power field.
P-value was >0.05 for all comparisons.

cervicitis or the presence of various pathogens including HIV. As expected, the prevalence of NG, CT, MG, TV and HIV was higher in SW than others, whereas candidiasis was less common. In both SW and non-SW, BV was found in almost half of participants. Among non-SW, HIV prevalence varied from 3.6% in Ghana (13/359) to 9.6% in Guinea (13/135) and 10.7% in Togo (42/394).

The association between MG and cervicitis being relatively novel,^{10,16} we first tested for this association with cervicitis, initially defining cervicitis as a leukocyte count on cervical secretions ≥ 10 /hpf. In a logistic regression analysis that adjusted for age and the presence of other pathogens, presence of MG was associated with cervicitis (adjusted odds ratio (AOR): 2.0, 95% confidence interval (CI): 1.3–3.2, $P = 0.004$) as was NG (AOR: 2.2, 95% CI: 1.3–3.6, $P = 0.003$) and CT (AOR: 1.7, 95% CI: 1.0–3.0, $P = 0.05$). Subsequent analyses thus considered women in whom any of these three pathogens was present, alone or in combination, as having cervical infections. Interestingly, if we used a higher (≥ 30 leukocytes/hpf) cut-off point to define cervicitis, NG (AOR: 2.4, 95% CI: 1.3–4.6, $P = 0.007$) and MG (AOR: 2.0, 95% CI: 1.1–3.7, $P = 0.02$) remained associated with cervicitis but not CT (AOR: 1.2, 95% CI: 0.5–2.7, $P = 0.66$). Women among whom at least one agent of cervicitis was found were more likely to also have BV and TV vaginitis than those without cervical infections (Table 2).

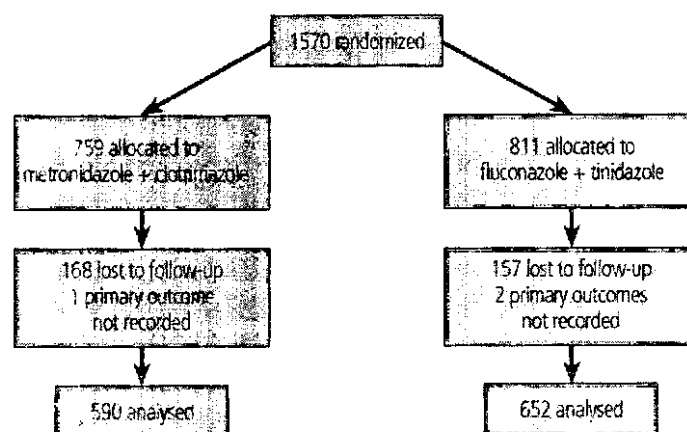
Four-fifths of participants attended the follow-up visit on day 14 (metronidazole/clotrimazole: 591/759, 78%; tinidazole/fluconazole: 653/811, 81%)

(Trial profile (Fig. 1)). The proportion of women who reported either a complete resolution of the discharge or partial improvement on day 14 was similar in the two treatment groups (Table 3). Both treatments had similar effectiveness when analysis was restricted to subgroups: women with BV, those with candidiasis, those with trichomoniasis and women with cervical infections (NG, CT and/or MG). The two treatments had the same overall effectiveness among HIV-infected participants as among those who were seronegative. The presence of a visible vaginal discharge on day 14 was highly correlated with the patient's own perception of response to treatment: 93% (14/15) of women reporting no improvement had a visible discharge on day 14 as did 86% (358/418) of those reporting partial improvement, compared to 15% (116/759) of those reporting complete resolution ($P < 0.001$). There was no difference between treatment groups for the presence of a vaginal discharge on

examination on day 14, neither overall nor when examining the subgroups described above (data not shown).

Among women with vaginitis, we examined the presence of abnormal findings on day 14 and their relation with subjective or objective improvement of the discharge. Among women with BV on enrolment who were seen on day 14, 165/542 (30%) still had a Nugent score of 7 or more, but this was as frequent in those with complete resolution of discharge (90/319, 28%) as in those with only partial or no improvement (72/215, 33%) ($P = 0.23$), as well as among those with (75/240, 31%) or without a visible discharge (86/293, 29%) ($P = 0.70$). However, among women with candidiasis on enrolment, yeasts were more frequently found on day 14 among those with partial or no improvement of symptoms (81/166, 49%) than those with complete resolution (48/193, 25%) ($P < 0.001$), and were also more common among those with a visible discharge

Fig. 1. Trial profile



WHO 06.146

Table 2. Associations between cervical and vaginal infections on day 0

Findings on day 0	Bacterial vaginosis/total (%)	Candidiasis/total (%)	<i>Trichomonas vaginalis</i> /total (%)	Any agent of vaginitis (%)
Presence of NG, ^a CT ^b and/or MG ^c				
Yes (n = 179)	111 (62)	43 (24)	42 (23)	138 (77)
No (n = 1405)	626 (45)	439 (31)	118 (8)	912 (65)
P-value	0.001	0.06	<0.001	0.001

^a NG = *Neisseria gonorrhoeae*.

^b CT = *Chlamydia trachomatis*.

^c MG = *Mycoplasma genitalium*.

(88/189, 47%) than those without any discharge (40/169, 24%) ($P<0.001$). Taking as a secondary outcome the presence of yeasts on day 14, there was no difference between treatment groups among the HIV seronegatives or among those with HIV infection (data not shown).

Of 433 women without complete resolution on day 14 who were then treated with metronidazole/clotrimazole, 358 (83%) attended a further follow-up visit on day 28: more than 80% of these women reported a complete resolution of the discharge on day 28, regardless of the treatment received on day 0 and regardless of the presence of objective evidence of vaginosis or candidiasis on day 14 (Table 4).

Finally, we examined whether the presence of signs of cervicitis on examination was correlated with cervical infections (Table 5). Signs of cervicitis were not associated with the presence of NG, CT and/or MG. However, among SW the presence of NG, CT and/or MG was correlated with the leukocyte count in cervical secretions, a higher prevalence being seen as soon as the leukocyte count was $>3/\text{hpf}$. The presence of spermatozoa on Gram stains of vaginal secretions was correlated with the presence of NG, CT and/or MG. We examined the performance of determining the indication for providing treatment for cervical infections based on the presence of a leukocyte count $\geq 4/\text{hpf}$. Among SW this approach had a sensitivity of 64% (79/123) and a positive predictive value of 30% (79/264). Among non-SW the sensitivity was 53% (28/53) and the positive predictive value only 7% (28/413).

Discussion

A combination of single-dose tinidazole/fluconazole was as effective as the

longer standard course of metronidazole (7 days)/clotrimazole (3 days) in women presenting with vaginal discharge to primary health care facilities in four West African countries. The effectiveness of the two treatments was similar when examining all women, but also among subgroups selected according to the presence of various etiological agents. Importantly, the two treatments were equally effective in HIV-infected women.

Bacterial vaginosis was the most common etiology of vaginal discharge, both among SW and non-SW, in line with previous studies.^{17,18} We defined BV using the Nugent score which, compared to the Amsel criteria, is simpler, more reproducible, and has reasonable sensitivity and specificity.^{15,19–21} The standard treatment of BV is a 7-day course of metronidazole; single-dose metronidazole is slightly less effective.^{2,20–23} The effectiveness of single-dose metronidazole in women with BV is lower among those who are seropositive for HIV than in those who are seronegative.¹⁸ BV, an infection characterized by frequent relapses after initial improvement, has been the limiting step in the overall management of vaginal discharge with single-dose therapies. Given its longer half-life (12–14 hours versus 6–7 hours for metronidazole),²⁴ tinidazole would be expected to be more effective as a single-dose therapy. It is better tolerated than metronidazole^{25,26} and very cheap (wholesale price per 2 g dose = US\$ 0.07). Studies of single-dose tinidazole in women with BV have shown a wide range of effectiveness (51–97%)^{27–30} but used different definitions of BV and cure. Experts now agree that the goal of BV treatment is symptomatic relief.³⁰ In this regard, single-dose tinidazole was equivalent to a week of treatment with metronidazole, even among HIV-infected women.

The prevalence of TV among symptomatic participants in the present study was low, mirroring the results of population surveys of asymptomatic women which documented a prevalence of only 3% in Cotonou (Benin), compared to 18–34% in Yaoundé (Cameroon), Kisumu (Kenya) and Ndola (Zambia).³¹ To treat *T. vaginalis* infections, WHO and others recommend as first choice, single-dose metronidazole (2 g),^{2,22,23} which has an effectiveness comparable to that of a 5–7 day course of the same drug.^{25,26} Tinidazole was compared to metronidazole in early randomized trials,^{32,33} a meta-analysis of these suggested that single-dose tinidazole was superior to single-dose metronidazole.²⁵ We showed that single-dose tinidazole was as effective against TV as 7 days of metronidazole.

Previously, in sub-Saharan Africa, the treatment of vaginal candidiasis relied on nystatin, with unsatisfactory results. Nystatin was replaced with azole-containing creams, with better results. A generic clotrimazole pessary remains little used. Single-dose oral fluconazole offers an interesting alternative, as it can be combined with single-dose tinidazole and given under direct observation.³⁴ Generic fluconazole is now cheaper (US\$ 0.13 for 150 mg) than the clotrimazole pessary (US\$ 0.84).^{12–14} Whether vulvo-vaginal candidiasis is more common or more likely to recur among HIV-infected women is controversial, and there was little information on the effectiveness of single-dose fluconazole in HIV-infected women.³⁵ We found no difference in effectiveness between fluconazole and clotrimazole in HIV-infected participants, and no difference in response between HIV-infected and HIV-negative women with candidiasis.

Signs of cervicitis on examination were not reliable predictors of cervical

Table 3. Subjective response to treatment as assessed on day 14 according to treatment group and the presence of various pathogens on day 0

Treatment group	Symptomatic response on day 14			P-value
	Complete resolution (%)	Partial resolution (%)	No improvement (%)	
Overall				
Metronidazole/clotrimazole	377 (64)	203 (34)	10 (2)	0.26
Tinidazole/fluconazole	432 (66)	215 (33)	5 (1)	
Candidiasis present on day 0				
Metronidazole/clotrimazole	110 (57)	78 (40)	5 (3)	0.23
Tinidazole/fluconazole	120 (58)	85 (41)	1 (0.5)	
Bacterial vaginosis present on day 0				
Metronidazole/clotrimazole	179 (62)	101 (35)	7 (2)	0.09
Tinidazole/fluconazole	188 (63)	110 (37)	1 (0.5)	
<i>T. vaginalis</i> present on day 0				
Metronidazole/clotrimazole	37 (62)	22 (37)	1 (2)	0.87
Tinidazole/fluconazole	43 (66)	21 (32)	1 (2)	
NG,^a CT^b and/or MG^c present on day 0				
Metronidazole/clotrimazole	47 (77)	14 (23)	0 (0)	0.50
Tinidazole/fluconazole	50 (70)	20 (28)	1 (1)	
HIV seronegatives				
Metronidazole/clotrimazole	304 (65)	154 (33)	8 (2)	0.20
Tinidazole/fluconazole	350 (68)	164 (32)	3 (1)	
HIV-infected				
Metronidazole/clotrimazole	55 (72)	19 (25)	2 (3)	0.76
Tinidazole/fluconazole	59 (71)	23 (28)	1 (1)	
Ghana				
Metronidazole/clotrimazole	154 (73)	51 (24)	5 (2)	0.21
Tinidazole/fluconazole	165 (77)	48 (22)	1 (0.5)	
Guinea				
Metronidazole/clotrimazole	88 (75)	29 (25)	0 (0)	0.24
Tinidazole/fluconazole	92 (68)	44 (32)	0 (0)	
Mali				
Metronidazole/clotrimazole	40 (55)	32 (44)	1 (1)	0.65
Tinidazole/fluconazole	54 (61)	33 (37)	2 (2)	
Togo				
Metronidazole/clotrimazole	95 (50)	91 (48)	4 (2)	0.29
Tinidazole/fluconazole	121 (57)	90 (42)	2 (1)	

^a NG = *Neisseria gonorrhoeae*.

^b CT = *Chlamydia trachomatis*.

^c MG = *Mycoplasma genitalium*.

infections. Of 560 non-SW women with ≥ 1 sign of cervicitis given ciprofloxacin/azithromycin, only 30 (5.4%) had a cervical infection. Most women with cervical infection also had vaginitis, which most likely prompted their consultation; indeed, presumably because of their association with sexual activity, BV and TV were more common among women with cervical infections. Only 53 (5.4%) of non-SW were infected with NG, CT and/or MG; of these only 18 and 28 had ≥ 10 and ≥ 4 leukocytes/hpf, respectively. In light of these low prevalences,

attempting to identify non-SW with cervical infections seems pointless.

Control of NG, CT and MG in the general population of African countries requires these infections to be controlled among SW: decreasing transmission to their clients will ultimately reduce infections among women not involved in transactional sex. Effective single-dose treatments for gonorrhoea and chlamydia are available, although the emergence of ciprofloxacin-resistant gonococci in South Africa is a matter for concern.³⁶ There are two possible approaches for

managing cervical infections among SW. Early in an intervention, when condom use is low and prevalences of cervical infections are high, administering drugs active against agents of cervicitis to all SW will have a sensitivity of 100% and a positive predictive value equal to the prevalence. Later on, when prevalence of cervical infections decreases, the ecological disadvantages (selective pressure for resistance) become a consideration: treatment active against agents of cervical infections might then be given only to SW with ≥ 4 leukocytes/hpf in cervical

Table 4. Subjective response to a second treatment (metronidazole and clotrimazole given on day 14) as assessed on day 28 according to various characteristics

	Symptomatic response on day 28			P-value
	Complete resolution (%)	Partial resolution (%)	No improvement (%)	
Treatment received on day 0				
Metronidazole/clotrimazole	142 (81)	31 (18)	2 (1)	1.00
Tinidazole/fluconazole	148 (81)	33 (18)	2 (1)	
Bacterial vaginosis on day 14				
Absent	210 (80)	51 (19)	3 (1)	0.68
Present	72 (84)	13 (15)	1 (1)	
Yeast cells on day 14				
Absent	176 (79)	42 (19)	4 (1)	0.28
Present	106 (83)	22 (17)	0 (0)	
HIV				
Negative	243 (84)	44 (15)	3 (1)	0.70
Positive	33 (50)	7 (14)	1 (2)	

secretions. However, this implies that roughly half of SW receive ciprofloxacin/azithromycin and that Gram stains are available. The development of affordable, sensitive, specific, rapid, user-friendly and equipment-free tests to diagnose gonococcal and chlamydial infections in women has been a laborious process, further complicated by the recent identification of *M. genitalium* as a third agent of cervicitis.^{10,16} The development of cheap dipsticks that would detect the presence of leukocytes might be more easily attainable.

Cross-sectional and cohort studies have examined the association between HIV and vaginitis.³⁷⁻⁴² A meta-analysis estimated that the risk of acquiring HIV was increased 1.4–2.2-fold by BV, TV and candidiasis.⁴⁰ Although there is no evidence that adequate treatment of BV reduces the risk of HIV, the high prevalence of BV suggests that its population attributable fraction of incident HIV among women could be substantial.³⁷ HIV vaginal shedding is higher in women with candidiasis, and is reduced by treatment of candidiasis and TV.^{43,44}

Conclusions

Among non-SW at low risk for HIV, the goal is symptomatic relief and single-dose tinidazole/fluconazole could be used as the initial treatment for vaginal discharge, because it is convenient, well tolerated and cheap (wholesale price: US\$ 0.20). Most women who do not respond to tinidazole/fluconazole are cured when given as second-line

Table 5. Associations between various characteristics and the presence of cervical infections with *Neisseria gonorrhoeae* (NG), *Chlamydia trachomatis* (CT) and/or *Mycoplasma genitalium* (MG)

Findings on day 0	Sex workers	Non-sex workers
	Presence of NG, CT or MG/total (%)	Presence of NG, CT or MG/total (%)
Cervical discharge		
Absent	88/421 (21)	36/696 (5)
Present	36/164 (22)	17/287 (6)
Pus on cervical swab		
Absent	85/408 (21)	37/757 (5)
Present	39/177 (22)	16/227 (7)
Cervical bleeding after sampling		
Absent	82/400 (21)	39/747 (5)
Present	15/48 (31)	10/146 (7)
Cervical inflammation		
Absent	96/446 (22)	47/843 (6)
Present	28/139 (20)	6/141 (4)
Cervical motion tenderness		
Absent	94/443 (21)	44/767 (6)
Present	30/142 (21)	9/217 (4)
Leukocytes on cervical secretions (per hpf)		
0–3	44/318 (14)	25/570 (4)
4–9	24/97 (25)	10/157 (6)
10–25	30/105 (29)	12/156 (8)
≥30	25/62 (40)*	6/100 (6)
Spermatozoa		
Absent	108/534 (20)	47/940 (5)
Present	16/51 (31)	6/37 (14)*
Were given ciprofloxacin + azithromycin		
No	66/322 (20)	23/420 (5)
Yes	58/262 (22)	30/560 (5)

* $P < 0.05$.* $P < 0.001$.

treatment a standard course of metronidazole/clotrimazole (wholesale price: US\$ 1.06). Among SW, in addition to symptomatic relief, this visit to a health worker should be used as an opportunity for promotion of condom use and screening for cervical infections. ■

Acknowledgements

This study was funded by the Canadian International Development Agency

through its West Africa Project to Combat AIDS and STI in West Africa, and by the United States Agency for International Development and Family Health International.

The following people made important contributions to this project: Canada, Josée Ducharme and Andrée Grondin, who interpreted the Gram stains; Guinea, Dr Thierno Mouctar Diallo and Dr Fatoumata Binta Bah

(CS Carrière), Dr Thierno Amadou Koundouno (CS Madina); Mali, Dr Sidibé Garangou Souko (CS Soutoura) and Dr Fatoumata Binta Keita (CS Korofina); Togo, Dr Adom W. Kpao, Director of the National AIDS/STI Control Programme, Dr Kéré Banla Abiba, Director of the Institut National d'Hygiène (INH) and her staff.

Competing interests: none declared.

Résumé

Prise en charge syndromique de la leucorrhée par des traitements sous forme de dose unique : essai contrôlé randomisé en Afrique de l'Ouest

Objectif Evaluer l'efficacité comparative des traitements par dose unique et du traitement standard pour la prise en charge syndromique de la leucorrhée.

Méthodes Un essai contrôlé randomisé a comparé l'efficacité d'une dose unique de l'association tinidazole/ fluconazole (TF) à celle d'un traitement de sept jours par le métronidazole, complété par trois jours sous clotrimazole vaginal (MC), chez 1570 femmes présentant une leucorrhée accueillies par des centres de soins de santé primaires au Ghana, en Guinée, au Mali et au Togo. Les participantes ont été réparties de manière aléatoire au moyen d'enveloppes précodées en deux groupes de traitement par les infirmières ou les médecins chargés de mener l'étude. L'efficacité thérapeutique a été évaluée d'après la réponse symptomatique au quatorzième jour.

Identificateur clinique ClinicalTrials.gov NCT00313131.

Résultats On a constaté une efficacité similaire pour les deux traitements : on a observé une résolution complète chez 66 % des participantes traitées par TF et chez 64 % de celles traitées par MC ainsi qu'une résolution partielle chez 33 % des femmes traitées par TF et 34 % des femmes traitées par MC ($p = 0,26$). Une efficacité analogue a également été constatée chez les sous-groupes présentant une candidose vulvovaginale, une vaginite à *Trichomonas vaginalis* ou une vaginose bactérienne. L'efficacité des

deux traitements était similaire chez les femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (TF : $n = 76$, résolution complète 71 %, résolution partielle 28 % ; MC : $n = 83$, résolution complète 72 %, résolution partielle 25 %, $p = 0,76$) et chez les femmes non infectées par le VIH (TF : $n = 517$, résolution complète 68 %, résolution partielle 32 % ; MC : $n = 466$, résolution complète 65 %, résolution partielle 33 %, $p = 0,20$). Les infections du col par *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* et *Mycoplasma genitalium* étaient peu fréquentes chez les femmes ne pratiquant pas le commerce du sexe, étaient associées à une vaginose bactérienne ou à une vaginite à *T. vaginalis* et ne modifiaient pas la réponse au traitement par des agents actifs contre les infections vaginales. Chez les quatre-vingtièmes des femmes qui n'avaient pas été soulagées par une dose unique de TF, on a observé une réponse favorable lors de l'administration de MC comme traitement de deuxième intention.

Conclusion L'association TF sous forme de dose unique est aussi efficace que l'association MC administrée en plusieurs doses dans la prise en charge syndromique de la leucorrhée, même chez les femmes infectées par le VIH. Compte tenu de son coût peu élevé et de l'observance plus facile, il faudrait envisager de classer l'association TF parmi les traitements de première intention de la leucorrhée.

Resumen

Manejo sindrómico del flujo vaginal mediante tratamientos de dosis única: ensayo controlado aleatorizado en África Occidental

Objetivo Determinar si los tratamientos de dosis única son eficaces como terapia estándar en el manejo sindrómico del flujo vaginal.

Métodos En un ensayo controlado aleatorizado se comparó la eficacia de una dosis única de tinidazol y fluconazol (TF) con la de un tratamiento con metronidazol durante 7 días seguido de clotrimazol vaginal durante 3 días más (MC) en un total de 1570 mujeres que acudieron con problemas de flujo vaginal a establecimientos de atención primaria de Ghana, Guinea, Mali y Togo. Utilizando sobres precodificados, enfermeras y médicos investigadores asignaron aleatoriamente a las participantes a alguno de los dos tratamientos. La eficacia se evaluó determinando la respuesta sintomática a los 14 días.

Identificador clínico ClinicalTrials.gov NCT00313131.

Resultados Los dos regímenes terapéuticos tuvieron una eficacia parecida: curación completa en el 66% (TF) y el 64% (MC) de

los casos, y curación parcial en el 33% (TF) y el 34% (MC) de los casos ($P = 0,26$). La eficacia fue similar entre los subgrupos con candidiasis vulvovaginal, vaginitis por *Trichomonas vaginalis* o vaginosis bacteriana. Los dos regímenes terapéuticos tuvieron también parecida eficacia en las pacientes infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (TF : $n = 76$, curación completa en el 71% de los casos, y parcial en el 28% de los casos; MC : $n = 83$, curación completa en el 72% de los casos, y parcial en el 25%; $P = 0,76$) y las no infectadas por el VIH (TF : $n = 517$, curación completa en el 68% de los casos, y parcial en el 32%; MC : $n = 466$, curación completa en el 65% de los casos, y parcial en el 33%; $P = 0,20$). Las infecciones cervicouterinas por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma genitalium* eran infrecuentes entre las mujeres que no eran profesionales del sexo, se asociaban a vaginosis bacteriana o vaginitis por *T. vaginalis*, y no influían en la respuesta al tratamiento con productos activos contra las

infecciones vaginales. Las cuatro quintas partes de las mujeres que no respondían a una dosis única de TF presentaron una respuesta favorable al uso de MC como tratamiento de segunda línea.

Conclusión La dosis única de TF es tan eficaz como las dosis múltiples de MC en el manejo sintomático del flujo vaginal, incluso

entre las mujeres con infección por VIH. Teniendo en cuenta su bajo precio y el mayor cumplimiento del régimen, la combinación TF debería ser siempre una alternativa a considerar como tratamiento de primera línea del síndrome de flujo vaginal.

ملخص

التدبير وفق المتلازمات للمفرزات المهبليّة بالمعالجة بجرعة وحيدة:

دراسة معشاة مضبوطة بالشواهد في غرب أفريقيا

الهدف: تقييم ما إذا كانت المعالجة بجرعة وحيدة تتمتع بنفس فعالية المعالجة المعيارية في التدبير وفق المتلازمات للمفرزات المهبليّة.

الطريقة: قارنت دراسة معشاة مضبوطة بالشواهد فعالية جرعة وحيدة من التينيدازول والفلوكونازول مع فعالية المعالجة لمدة سبعة أيام بالميترونيدازول بالإضافة إلى ثلاثة أيام من المعالجة بالكلوتريمازول المهبلي، وشملت الدراسة 1570 امرأة تعاني من مفرزات مهبليّة في مؤسسات الرعاية الصحية الأولية في كل من غانا وغينيا ومالي وتوغو. وقد وزع الأطباء أو الممرضات المشرفات على هذه الدراسة المريضات اللاتي شاركن في الدراسة ضمن واحد من النظامين العلاجيّين باستخدام مظاريف مسبقة الترميز، وأجري تقييم أعراض الاستجابة في اليوم الرابع عشر.

الرقم التعريفي السريري (الإكلينيكي): دراسات سريرية ((إكلينيكية)) (NCT00313131)

الموجودات: لقد كان للنظامين العلاجيّين نفس الفعالية؛ فقد شوهد الشفاء التام لدى 66% من الحالات المعالجة بجرعة وحيدة بالتينيدازول مع الفلوكونازول ولدى 64% من الحالات المعالجة بالميترونيدازول والكلوتريمازول المهبلي، كما شوهد الشفاء الجزئي لدى 33% من الحالات المعالجة بجرعة وحيدة بالتينيدازول مع الفلوكونازول ولدى 34% من الحالات المعالجة بالميترونيدازول والكلوتريمازول المهبلي (وكانت قيمة الاحتمال 0.26). كما كانت الفعالية متشابهة لدى المجموعات الفرعية التي تعاني من التهاب المهبل والفرج بالحبّضات والتهاب المهبل بالمشعرة المهبليّة أو التهاب المهبل بالجراثيم. وقد كان للنظامين العلاجيّين نفس الفعالية لدى المصابات بالإيدز.

References

- Dallabetta G, Gerbase A, Holmes KK. Problems, solutions, and challenges in syndromic management of sexually transmitted diseases. *Sex Transm Infect* 1998;74: Suppl 1:S1-S11.
- World Health Organization. *Guidelines for the management of sexually transmitted infections*. Geneva: WHO; 2003. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241546263.pdf>
- Grosskurth H, Mosha F, Todd J, Mwijarubi E, Klokke A, Senkoro K, et al. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: randomised controlled trial. *Lancet* 1995;346:530-6.
- Wawer MJ, Sewankambo NK, Serwadda D, Quinn TC, Paxton LA, Kiwanuka N, et al. Control of sexually transmitted disease for AIDS prevention in Uganda: a randomised community trial. *Lancet* 1999;353:525-35.
- Kamali A, Quigley M, Nakiyingi J, Kinsman J, Kengeya-Kayondo J, Gopal R, et al. Syndromic management of sexually transmitted infections and behaviour change interventions on transmission of HIV-1 in rural Uganda: a community randomised trial. *Lancet* 2003;361:645-52.
- Kaul R, Kimani J, Nagelkerke NJ, Fonck K, Ngugig EN, Keil F, et al. Monthly antibiotic chemoprophylaxis and incidence of sexually transmitted infections and HIV-1 infection in Kenyan sex workers. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2555-62.
- Pépin J, Sobela F, Alary M, Deslandes S, Kintin F, Khonde N, et al. Low prevalence of cervical infections in women with vaginal discharge in West Africa: implications for syndromic management. *Sex Transm Infect* 2004; 80:230-5.
- Alary M, Mukenge-Tshibaka, Bemier F, Geraldo N, Lowndes CM, Méda H, et al. Decline in the prevalence of HIV and sexually transmitted disease among female sex workers in Cotonou, Benin, 1993-1999. *AIDS* 2002;16:463-70.
- Ghys PD, Diallo MO, Ertégne-Traoré V, Kalé K, Tawil O, Carael M, et al. Increase in condom use and decline in HIV and sexually transmitted diseases among female sex workers in Abidjan, Côte d'Ivoire, 1991-1998. *AIDS* 2002;16:251-8.
- Pépin J, Labbé AC, Khonde N, Deslandes S, Alary M, Dzokoto A, et al. *Mycoplasma genitalium*: an organism commonly associated with cervicitis among West African sex workers. *Sex Transm Infect* 2005;81:67-72.
- Ndoye I, Mboup S, De Schryver A, Van Dyck E, Moran J, Samb ND, et al. Diagnosis of sexually transmitted infections in female prostitutes in Dakar, Senegal. *Sex Transm Infect* 1998;74 Suppl 1:S112-17.
- Pépin J, Mabey D. Sexually transmitted infections in Africa: single dose treatment is now affordable. *Sex Transm Infect* 2003;79:432-4.
- United Nations Children's Fund-Joint United Nations Programme on HIV/AIDS-World Health Organization-Medecins sans Frontieres. Sources and prices of selected medicines and diagnostics for people living with HIV/AIDS. Geneva: UNICEF-UNAIDS-WHO-MSF; 2005. Available from: <http://www.who.int/3by5/amds/sourcesAug05.pdf>
- International Dispensary Association. *Price indicator*. Amsterdam: International Dispensary Association; August 2005.

15. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardised method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991;29:297-301.
16. Manhart LE, Critchlow CW, Holmes KK, Dutro SM, Eschenbach DA, Stevens CE, et al. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *J Infect Dis* 2003;187:650-7.
17. Behets FMT, Andriamiadana J, Randrianasolo D, Rasamilalao D, Ratsimbazafy N, Dallabetta G, et al. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections in women with genital discharge in Madagascar: implications for primary care. *Int J STD AIDS* 2002;13:606-11.
18. Moodley P, Wilkinson D, Connolly C, Sturm AW. Influence of HIV-1 coinfection on effective management of abnormal vaginal discharge. *Sex Transm Dis* 2003;30:1-5.
19. Sobel J. Vaginitis. *N Engl J Med* 1997;337:1896-903.
20. Joesoef MR, Schmid GP, Hillier SL. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1998;28 Suppl 1:S57-S65.
21. Koumans EH, Markowitz LE, Hogan V, for the CDC BV Working Group. Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in non-pregnant and pregnant women: a synthesis of data. *Clin Infect Dis* 2002;35 Suppl 2:S152-S172.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002;51(RR-6):1-82. Available from: <http://www.cdc.gov/std/treatment/rr5106.pdf>
23. Clinical Effectiveness Group. UK national guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions. *Sex Transm Infect* 1999;75: Suppl 1:S1-S88.
24. Chaikin P, Alton KB, Sampson C, Weintraub HS. Pharmacokinetics of tinidazole in male and female subjects. *J Clin Pharmacol* 1982;22:562-70.
25. Forna F, Gulmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Latest update: 22-6-2005.
26. Gulmezoglu AM, Garner P. Trichomoniasis treatment in women: a systematic review. *Trop Med Int Health* 1998;3:553-8.
27. Schindler EM, Thamm H, Ansmann EB, Samow E, Schindler AE. Treatment of bacterial vaginitis. Multicenter, randomized, open study with tinidazole in comparison with metronidazole. *Fortschr Med Orig* 1991;109:138-40.
28. Ekgren J, Norling BK, Degre M, Midtvert T. Comparison of tinidazole given as a single dose and on 2 consecutive days for the treatment of non-specific bacterial vaginosis. *Gynecol Obstet Invest* 1988;26:313-7.
29. Vutyavanich T, Pongsuthirak P, Vannareumol P, Ruangsri R, Luangsook A. Randomised double-blind trial of tinidazole treatment of the sexual partners of females with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1993;82:550-4.
30. Mohanty KC, Deighton R. Comparison of 2 g single dose of metronidazole, nifuroxazide and tinidazole in the treatment of vaginitis associated with *Gardnerella vaginalis*. *J Antimicrob Chemother* 1987;19:393-9.
31. Buvé A, Weiss HA, Laga M, Van Dyck E, Musonda R, Zekeng L, et al. The epidemiology of trichomoniasis in women in four African cities. *AIDS* 2001;15 Suppl 4:S89-S96.
32. Sawyer PR, Brogden RN, Pinder RM, Speight TM, Avery GS. Tinidazole: a review of its antiprotozoal activity and therapeutic efficacy. *Drugs* 1976;11:423-40.
33. Apte VV, Packard RS. Tinidazole in the treatment of trichomoniasis, giardiasis and amoebiasis. Report of a multicentre study. *Drugs* 1978;15 Suppl 1:43-8.
34. Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intravaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Systematic Reviews*, latest update 22 May 2002.
35. Sobel J. Gynecologic infections in HIV-infected women. *Clin Infect Dis* 2000;31: 1225-33.
36. Moodley P, Sturm AW. Ciprofloxacin-resistant gonorrhoea in South Africa. *Lancet* 2005;366:1159.
37. Schmid G, Markowitz L, Joesoef R, Koumans E. Bacterial vaginosis and HIV infection. *Sex Transm Infect* 2000;76:3-4.
38. Myer L, Denny L, Telerant R, de Souza M, Wright TC, Kuhn L. Bacterial vaginosis and susceptibility to HIV infection in South African women: a nested case-control study. *J Infect Dis* 2005;192:1372-80.
39. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999;75:3-17.
40. Rottingen JA, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review for the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV. How much is really known? *Sex Transm Dis* 2001;28:579-97.
41. Martin HL, Richardson B, Nyange PM, Lavreys L, Hillier SL, Chohan B, et al. Vaginal lactobacilli, microbial flora and risk of HIV-1 and STD acquisition. *J Infect Dis* 1999;180:1863-8.
42. Taha T, Hoover DR, Dallabetta GA, Kumwenda NI, Mtshayalye LA, Yang LP, et al. Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: association with increased acquisition of HIV. *AIDS* 1998;12:1699-706.
43. Mostad SB, Overbaugh J, DeVange DM, Welch MJ, Chohan B, Mandaliya K, et al. Hormonal contraception, vitamin A deficiency and other risk factors for shedding of HIV-1-infected cells from the cervix and vagina. *Lancet* 1997;350:922-7.
44. Wang CC, McClelland RS, Reilly M, Overbaugh J, Emery SR, Mandaliya K, et al. The effect of treatment of vaginal infections on shedding of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2001;183:1017-22.

ANEXO 2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 July 2007 (12.07.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/079391 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 45/08 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/062660

(22) International Filing Date:
28 December 2006 (28.12.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/756,804 5 January 2006 (05.01.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
DRUGTECH CORPORATION [US/US]: 300 Delaware Avenue, Suite 1270, Wilmington, DE 19801 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BORTZ, Jonathan** [US/US]; 8117 Stanford Avenue, St. Louis, MO 63130 (US). **LEVINSON, R., Saul** [US/US]; 17020 Kimwood Court, Chesterfield, MO 63005 (US).

(74) Agents: **DAVIS, Jamie, E. et al.**; Harness, Dickey & Pierce, P.L.C., 7700 Bonhomme, Suite 400, St. Louis, MO 63105 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR); OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

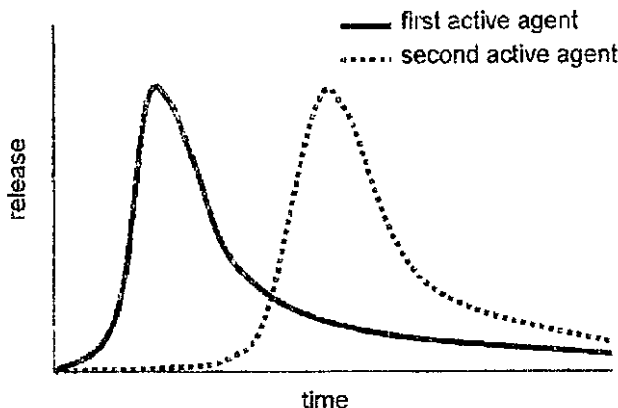
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: DRUG DELIVERY SYSTEM



(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprises a first active (e.g., antibacterial) agent and a second (e.g., antifungal) active agent, and comprises a component that is adapted for bioadhesion to a vulvovaginal surface. The composition provides differential release of the active agents at such a surface, wherein the second active agent exhibits a release profile that is substantially delayed, extended and/or inverted relative to the release profile of the first active agent.

WO 2007/079391 A2

DRUG DELIVERY SYSTEM

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to pharmaceutical compositions suitable for vaginal delivery of a combination of at least two active agents. The invention further relates to therapeutic methods of use of such compositions in women having conditions of the vulvovaginal system wherein such a combination of active agents is indicated.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Combination therapy involving two or more active agents is indicated in a number of conditions (including disorders, diseases and syndromes) affecting the lower urogenital tract or vulvovaginal system of female patients. In one scenario, such a condition can have multifactorial etiology, in which active agents having different modes of action can address more than one underlying cause. In another scenario, the condition can have a single underlying cause, but is treatable with one active agent that relieves symptoms and another active agent that attacks the underlying cause. In yet another scenario, the patient exhibits two or more conditions that are more or less independent of one another in their etiology, but that, when superimposed on one another, can present a more serious challenge to the health of the patient than either condition alone. In a still further scenario, the presence of a first condition can increase susceptibility of the patient to a second condition, and combination therapy is indicated to treat the first condition while preventing or reducing risk of the second. Yet further scenarios wherein a combination of two or more drugs is indicated will be readily envisioned by one of skill in the art.

[0003] An illustrative and all too common condition that can be responsive to combination therapy is infective vaginitis. Infective vaginitis covers a range of conditions involving microbial infection of the vagina, and inflammation associated therewith, that sometimes extends to the vulva. It accounts for an estimated 15 million physician office visits a year in the U.S., and with availability of over-the-counter remedies particularly for candidal infections, many additional cases are medicated without professional diagnosis.

[0004] Agents of infection implicated in vaginitis include:

- (a) fungi, more particularly yeasts, especially *Candida* spp. including one or more of *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. neoformans*, *C. parasilopsis* and *C. tropicalis*, of which the most common is *C. albicans*;

- (b) bacteria, commonly a variety of species including one or more of *Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis* and *Peptostreptococcus* spp., most commonly with *G. vaginalis* predominating; and
- (c) protozoa, especially *Trichomonas vaginalis*.

[0005] Candidal infections, herein referred to collectively as vulvovaginal candidiasis (VVC), are the best known cause of vaginitis and are believed to affect about 75% of women at least once during their lifetime. VVC is generally not sexually transmitted. Bacterial vaginosis (BV), a collective term used herein for vaginal or vulvovaginal conditions caused by bacterial infection, is generally considered a sexually transmitted disease although other modes of transmission can occur. Symptoms of VVC and BV include irritation (manifesting, for example, as redness, burning and/or itching), dyspareunia and abnormal discharge, which in the case of BV tends to have a fishy odor. Other diagnostic criteria include a vaginal pH lower than about 4.7 in VVC, or higher than about 4.7 in BV, and presence of "clue cells" (epithelial cells having a granular appearance) in BV.

[0006] VVC is typically a nuisance, often very troubling to the patient but relatively rarely implicated in development of more serious or life-threatening conditions. On the other hand, BV, if untreated, can lead to serious conditions, such as cervicitis, pelvic inflammatory disease, cervical dysplasia, urinary tract infections, postoperative infections, increased susceptibility to viral infection including HIV and HSV-2, and, in pregnant women, premature birth, preterm rupture of membranes, intra-amniotic fluid infection, preterm labor and postpartum endometritis.

[0007] Bacterial and candidal infections can coexist. Mixed bacterial and candidal (herein "BV/VVC") infection occurs in up to about one-fifth of vaginitis cases. For example, Redondo-Lopez *et al.* (1990), Sex. Transm. Dis. 17(1):51-53, reported that in 132 episodes of symptomatic vaginitis in 35 patients with recurring symptoms, 15% were found to involve a mixed BV/VVC infection.

[0008] In another study, Ferris *et al.* (2002), Obstet. Gynecol. 99(3):419-425, reported that of 95 women who were about to treat themselves for VVC, 34% were confirmed to have VVC alone, 19% had BV alone, and 19% had a mixed BV/VVC infection.

[0009] A significant problem is that such mixed infections are underdiagnosed, and self-medication or prescribed treatment occurs as if for fungal or bacterial infection alone. Both fungi such as *Candida albicans* and bacteria such as *Gardnerella vaginalis* are

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical composition comprising a first active agent and a second active agent, the composition (i) comprising a component adapted for bioadhesion to a vulvovaginal surface, and (ii) providing differential release of the active agents at said surface, wherein the second active agent exhibits a release profile that is substantially delayed, extended or inverted relative to the release profile of the first active agent.
2. The composition of Claim 1, wherein the vulvovaginal surface to which the composition is adapted for bioadhesion is a vaginal mucosal surface.
3. The composition of Claim 1, wherein the differential release of the active agents is substantially as shown in Figure 1.
4. The composition of Claim 1, wherein the differential release of the active agents is substantially as shown in Figure 2.
5. The composition of Claim 1, wherein the differential release of the active agents is substantially as shown in Figure 3.
6. The composition of Claim 1, wherein the differential release of the active agents is substantially as shown in Figure 4.
7. The composition of Claim 1, having at least one nonlipoidal internal phase and at least one lipoidal external phase that is bioadhesive to the vulvovaginal surface.
8. The composition of Claim 7 that is in a form of a vaginal cream.
9. The composition of Claim 7, wherein the first active agent is predominantly to substantially contained in the external phase and the second active agent is predominantly to substantially contained in the internal phase.
10. The composition of Claim 7, wherein the first and second active agents are predominantly to substantially contained in the internal phase, the first active agent being present in a form adapted for release over a relatively short period and the second active agent being present in a form adapted for delayed release and/or for release over a relatively long period.
11. The composition of Claim 10, wherein, upon application to a vaginal mucosal surface, the first active agent has a release period that begins substantially

immediately and lasts for about 3 hours to about 5 days, and the second active agent has a release period that begins substantially immediately to about 5 days after application and continues until about 1 to about 7 days after the end of the release period of the first active agent.

12. The composition of Claim 10, wherein at least the second active agent is in particulate form, having a substantially larger particle size than the first active agent.
13. The composition of Claim 10, wherein the first active agent is substantially solubilized in the internal phase, and the second active agent is substantially in particulate form, suspended in the internal phase.
14. The composition of Claim 10, wherein the second active agent is at least partially encapsulated in a barrier layer that retards and/or slows the rate of release of the second active agent.
15. The composition of Claim 1, wherein the first and second active agents are independently selected from the group consisting of anti-infectives, anti-inflammatories, analgesics, muscle relaxants, anesthetics, hormones, immune modulators and antineoplastics.
16. The composition of Claim 1, wherein the first active agent is an antibacterial and/or antiprotozoal agent and the second active agent is an antifungal agent.
17. The composition of Claim 16, wherein the antibacterial and/or antiprotozoal agent comprises one or more compounds selected from the group consisting of acriflavine, ampicillin, ceftriaxone, chloramphenicol, chlorquinaldol, clindamycin, iodoquinol, metronidazole, nimorazole, ornidazole, pivampicillin, secnidazole, spiramycin, tetracycline, tinidazole and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.
18. The composition of Claim 16, wherein the antifungal agent comprises one or more compounds selected from the group consisting of atovaquone, butoconazole, clotrimazole, econazole, fluconazole, griseofulvin, isoconazole, itraconazole, ketoconazole, miconazole, nystatin, oxiconazole, polymyxin B, ravuconazole, saperconazole, sertaconazole, sulconazole, terbinafine, terconazole, tioconazole, voriconazole and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.
19. A vaginal drug delivery system comprising the composition of Claim 8 and an applicator.

- 31
20. The delivery system of Claim 19, wherein the applicator is disposable.
 21. The delivery system of Claim 19, wherein the applicator is prefilled with a unit dose amount of the composition.
 22. The delivery system of Claim 21, wherein the unit dose amount of the composition is about 1 to about 10 g.
 23. The delivery system of Claim 21, wherein the unit dose amount of the composition is about 3 to about 6 g.
 24. Use of a pharmaceutical composition comprising an antibacterial agent and an antifungal agent in preparation of a medicament for administration to a vulvovaginal surface to treat a bacterial vaginosis or a mixed bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis infection; wherein the composition comprises a component that is bioadhesive to said surface, and wherein the antifungal agent exhibits a release profile that is substantially delayed and/or substantially extended relative to the release profile of the antibacterial agent.
 25. The use of Claim 24, wherein the vulvovaginal surface to which the composition is administered is a vaginal mucosal surface.
 26. The use of Claim 25, wherein the composition is a vaginal cream that comprises at least one nonlipoidal internal phase and at least one lipoidal external phase that is bioadhesive to the vaginal mucosal surface.
 27. The use of Claim 26 wherein the composition is applied in a single dosage amount effective to provide an acceptable clinical response.
 28. The use of Claim 28, wherein the single dosage amount is about 1 to about 10 g.

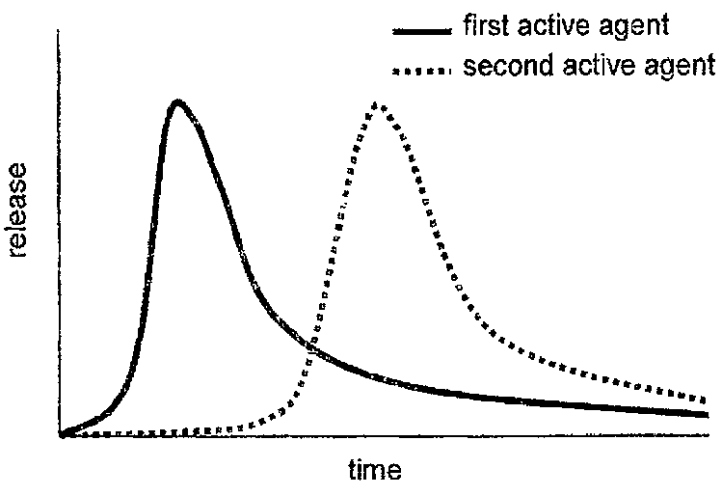


Fig.1

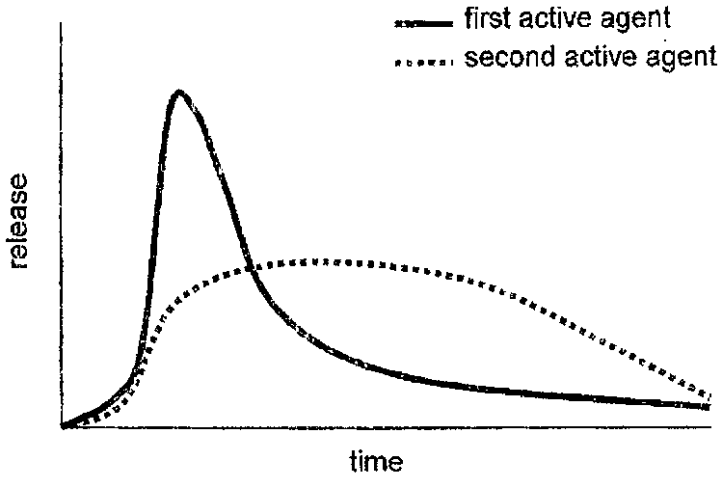


Fig. 2

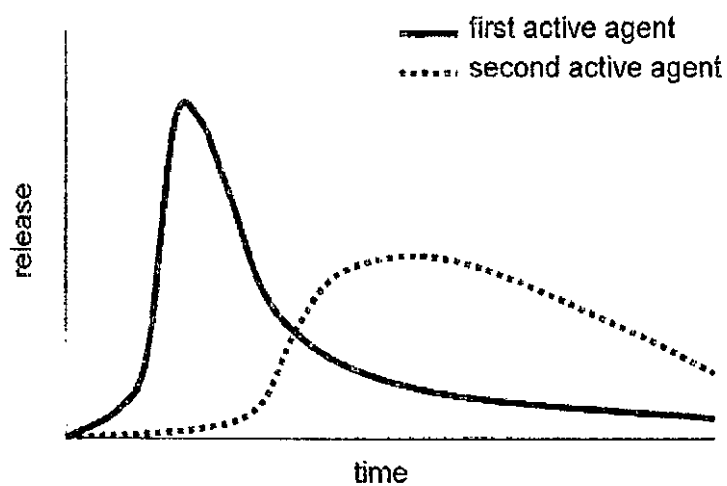


Fig. 3

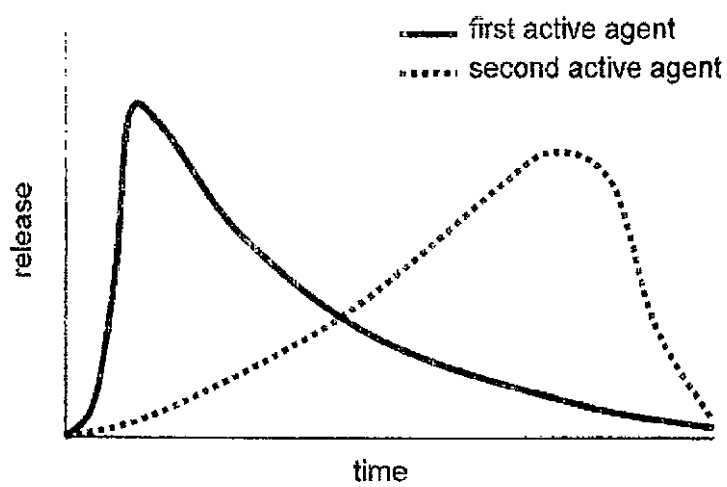


Fig. 4