

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036830-00000-0000

Fecha: 2011-03-25 15:50:09

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 104

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL



QF

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.** 11-36830

54. **TÍTULO** Composición Farmacéutica Para el Uso
En el Tratamiento de Infecciones de Transmisión Sexual

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** Laboratorios Senosian, S.A de C.v.

DOMICILIO Mexico D.f, Mexico

74. **APODERADO** _____

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

20

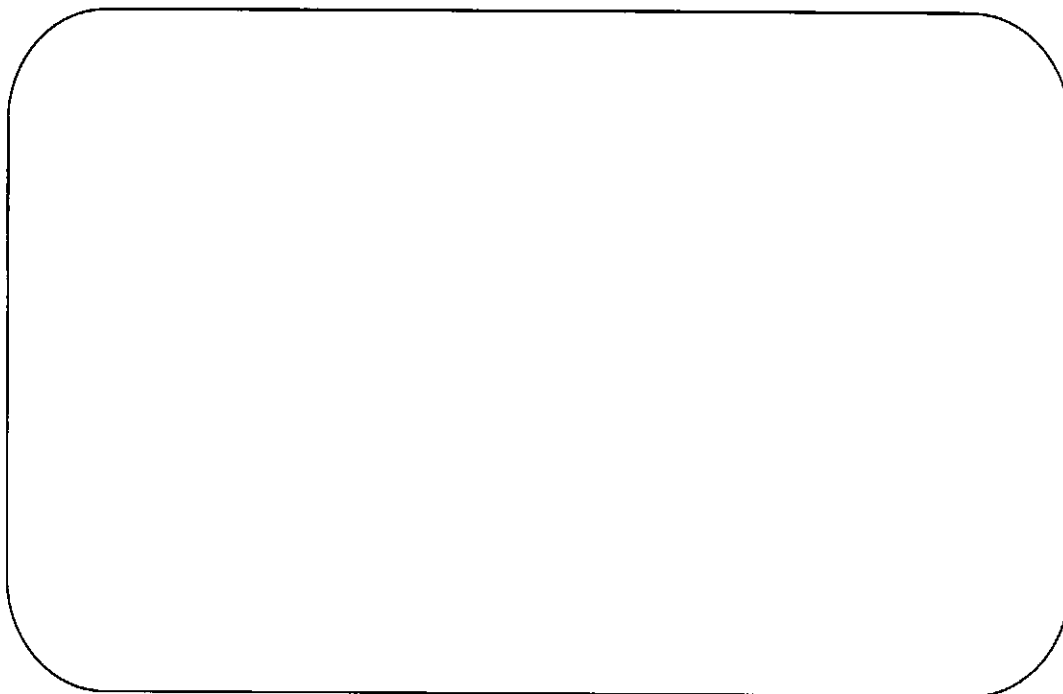
(4 ca. 2011)

PETITORIO			
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-036830-00000-0000 Fecha: 2011-03-25 15:50:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL Act. 411 PRESENTACION Folios: 104	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II			
2	SOLICITANTE	Nombre: LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V. Dirección: Andrés Bello 45 - 10, Colonia Chapultepec Polanco, 11560 Distrito Federal, México Nacionalidad o Domicilio: MEXICO D.F., MEXICO Lugar de Constitución: MEXICO Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número
3	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN CARLOS URIBE RESTREPO Dirección: CALLE 93B No. 12-48, Piso 4o. BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA Teléfono: 6019660 Fax: 6114209 E-mail: tum@tumnet.com	IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número 79.159.313 TP 54.493
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder).			
4	INVENTOR (ES) (72)	Nombre: (i) RAÚL GARCÍA SALGADO LÓPEZ, (ii) ANGÉLICA ARZOLA PANIAGUA, (iii) JUAN PABLO SENOSIAIN PELÁEZ, (iii) GUSTAVO BARRANCO HERNÁNDEZ Dirección: (i) LAGO SILVERIO NO. 177, COLONIA ANAHUAC, 11320 MEXICO D.F. (ii) LAGO SILVERIO NO. 177, COLONIA ANAHUAC, 11320 MEXICO D.F. (iii) LAGO SILVERIO NO. 177, COLONIA ANAHUAC, 11320 MEXICO D.F. (iii) LAGO SILVERIO NO. 177, COLONIA ANAHUAC, 11320 MEXICO D.F. Nacionalidad o Domicilio: MEXICO D.F., MEXICO	
5	PCT (86)	Solicitud Internacional No. PCT/IB2009/006738 Fecha 04.09.2009 Publicación internacional No. WO 2010/026469 A1 Fecha 11.03.2010	
6	Título (54)	COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL	
7	Clasificación internacional (51)	A61K 31/4196 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01) A61K 31/4168 (2006.01) A61P 33/04 (2006.01)	
8	Prioridad ☒ SI ☐ NO	(33) País de Origen MEXICO	(32) Fecha 04.09.2008
		(31) Número de Solicitud MX/a2008/011321	
9	Comprobante de pago No. Fecha		
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página			

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

FIRMA

C.C. 79.159.313

TP 54.496

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0027339

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 15:23:29

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA

NI 830.001.432

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431358480	25/03/2011	10.901.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
5	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	135.000.00
				\$135.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036830- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 15:50:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 104

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

Marzo 25 de 2011 - 15:23:30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0027338

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 15:23:29

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA

NI 830.001.432

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431358480	25/03/2011	10.901.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036830- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 15:50:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACIÓN Folios: 104

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

Marzo 25 de 2011 - 15:23:30

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

AROCHI ESCALANTE, Roberto
Insurgente Sur 1605, Piso 20
Colonia San José Insurgente
México, D.F. 03900
MEXIQUE

Date of mailing (day/month/year) 21 March 2011 (21.03.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 4844-0109	
International application No. PCT/IB2009/006738	International filing date (day/month/year) 04 September 2009 (04.09.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address GARCÍA SALGADO LÓPEZ, Angelica Lago Silverio No. 177 Colonia Anahuac 11320 Mexico D.F. Mexico	State of Nationality MX	State of Residence MX
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address GARCÍA SALGADO LÓPEZ, Raúl Lago Silverio No. 177 Colonia Anahuac 11320 Mexico D.F. Mexico	State of Nationality MX	State of Residence MX
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ouchoukhi Mohamed
Facsimile No. +41 22 910 06 10	e-mail ro.ib@wipo.int Telephone No. +4122 338 8566

Concedido
 Ochocho
 Inventor

11 48 503 Colombia

6

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial



"2011, Año del Turismo en México"

Cesión de
Derechos

COPIA CERTIFICADA

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia Exacta -DOCUMENTO DE CESION.- de Solicitud de Patente.

Número-MX/a/2008/011321- presentada en este Organismo, con fecha 04 DE SEPTIEMBRE DE 2008.

México, D.F. 25 DE FEBRERO DE 2011.

COORDINADOR DEPARTAMENTAL
DE ARCHIVO DE PATENTES.

LIC. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ

OCIMIENTO

O V A
0 5

Arena Col. Pueblo Santa María Tepepán, Del. Xochimilco, C.P. 16020, México D.F.

CESIÓN DE DERECHOS

En la ciudad de México, Distrito Federal el 28 de agosto de 2008, **Raúl García Salgado López, Angélica Arzola Paniagua, Juan Pablo Senosiain Peláez y Gustavo Barranco Hernández** investigador(es) (en adelante "los Cedentes"), con domicilio en Lago Silverio No. 177, Col. Anahuac C.P.11320 México D.F., ceden, venden y transfieren en toda propiedad y dominio a **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V. ("La Cesionaria")**, una sociedad constituida de acuerdo a las leyes de Los Estados Unidos Mexicanos, con domicilio en Andrés Bello 45-10, Col. Chapultepec Polanco, 11560, México D.F., todos los intereses, derechos y privilegios en México y el resto del mundo, relativos al invento denominado:

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

La contraprestación de esta cesión ha sido debidamente pactada y cubierta a los Cedente por separado, por lo que los Cedente extienden el más amplio y completo recibo finiquito que en derecho proceda.

La Cesionaria **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.**, acepta el traspaso, por conducto de su Representante Legal Sr. **Carlos Senosiain Aguilar**, y faculta asimismo a los licenciados **Roberto Arochi Escalante, Hedwig Lindner López, Miguel Ángel Margain González, Jorge Mier y Concha Segura y María Teresa Eljure Téllez**, para que en su nombre y representación, conjunta o separadamente, gestionen ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial de la Ciudad de México, D.F., la inscripción de la presente cesión y tramiten la solicitud de patente correspondiente.

Raúl García Salgado López

(EL CEDENTE 1)

Angélica Arzola Paniagua

(EL CEDENTE 2)

Juan Pablo Senosiain Peláez

(EL CEDENTE 3)

Gustavo Barranco Hernández

(EL CEDENTE 4)

ORIGINAL

Nombre: Carlos Senosiain Aguilar

Por: **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.**

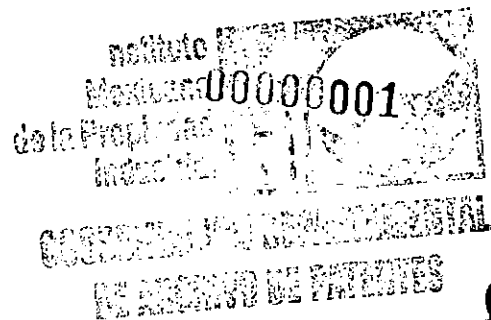
Cargo: **Representante Legal**
(LA CESIONARIA)

Testigo 1

Andrés Bello N° 45
Col. Chapultepec Polanco, CP 11560
México D.F.

Testigo 2

Javier Sánchez R
Andrés Bello 45
Col. Chapultepec Polanco
México D.F.



Con Fundamento en el Artículo 5º inciso 1 (penúltimo párrafo) del acuerdo por el que se delegan facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del ----- INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL publicado en el Diario Oficial del 15 de diciembre de 1999, el C. Coordinador Departamental de Archivo de Patentes.-

LIC. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ. ----- Certifica que

presente copia fotostática compuesta de

(01) fojas útiles está tomada del original que obra en

PATENTE # MX/a/2008/011321 (DOS CERO CERO OCHO CERO UNO UNO TRES DOS UNO)

El Coordinador Departamental

LIC. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ

YJH/rcc/mch

MÉXICO		004224 / 2011
APOSTILLE (Convention de La Hays du 5 octobre 1961)		
1. País (country/pays): México	El presente documento público (This public document / Le présent acte public)	
2. ha sido firmado por: (has been signed by / a été signé par)	LIC. YOLANDA JARDÓN HERNÁNDEZ	
3. quien actúa en calidad de: (acting in the capacity of / agissant en qualité de)	COORDINADOR DEPARTAMENTAL DE ARCHIVO DE PATENTES	
4. y está revestido del sello/ timbre de: (bears the seal / est revêtu du sceau / timbre de)	INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL	
Certificado (Certified/Attested)		
5. en (en) MÉXICO D.F.	6. el día (the day) 04 DE MARZO DE 2011	
7. por (by / par) EL LIC. CÉSAR PLASCENCIA SALCEDO DIRECTOR DE COORDINACIÓN POLÍTICA CON LOS PODERES DE LA UNIÓN, EN AUSENCIA DEL TITULAR DE LA UNIDAD DE GOBIERNO Y DEL DIRECTOR GENERAL ADJUNTO DE GOBIERNO, CON FUNDAMENTO EN LOS ARTÍCULOS 34 FRACCIÓN II Y 103 DEL REGLAMENTO INTERIOR DE LA SECRETARÍA DE GOBERNACIÓN.		
8. No. (N°/aous n°) 1 / 3780 / 2011	9. Sello/ timbre (seal/stamp / sceau/timbre)	10. Firma (signature)
Tipo de Documento: COPIA CERTIFICADA (Type of document / Type d'acte)		
Nombre del Titular: LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V. (Name of holder of document / Nom du titulaire)		
La presente Apostille certifica la firma, la capacidad del signatario y el sello o el timbre de la autoridad que la emite. La Apostille no certifica el contenido del documento para el cual se supone. This Apostille certifies the signature, the capacity of the signer and the seal or stamp of the authority that issues it. The Apostille does not certify the content of the document for which it was issued. Cette Apostille ne certifie que la signature, la qualité en laquelle le signataire de l'acte a agi, et le sceau ou le timbre dont cet acte est revêtu. Elle ne certifie pas le contenu du document pour lequel elle a été émise.		
SECRETARÍA DE GOBERNACIÓN UNIDAD DE GOBIERNO Código: (code) LVEUY68PA		

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
11 de marzo de 2010 (11.03.2010)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/026469 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/4196 (2006.01) **A61P 31/10** (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01) **A61P 33/04** (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/IB2009/006738

(22) Fecha de presentación internacional:
4 de septiembre de 2009 (04.09.2009)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
MX/a/2008/011321
4 de septiembre de 2008 (04.09.2008) MX

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.** [MX/MX]; Andrés Bello 45-10, Colonia Chapultepec Polanco, 11560 Distrito Federal, Mexico (MX).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **GARCÍA SALGADO LÓPEZ, Angélica** [MX/MX]; Lago Silverio No. 177, Colonia Anahuac, 11320 Mexico D.F. (MX). **ARZOLA PANIAGUA, Angélica** [MX/MX]; Lago Silverio No. 177, Colonia Anahuac, 11320 Mexico D.F. (MX). **SENOSIAIN PELÁEZ, Juan Pablo** [MX/MX]; Lago Silverio No. 177, Colonia Anahuac, 11320 Mexico D.F. (MX). **BARRANCO HERNÁNDEZ, Gustavo** [MX/MX]; Lago Silverio No. 177, Colonia Anahuac, 11320 Mexico D.F. (MX).

(74) Mandatario: **AROCHI ESCALANTE, Roberto**; Insurgente Sur 1605, Piso 20, Colonia San José Insurgente, México, D.F. 03900 (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR USE IN TREATING SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

(54) Título : COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

(57) Abstract: The present invention relates to a solid oral pharmaceutical composition comprising fluconazole, tinidazole and clindamycin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the content of pharmaceutically acceptable excipients is significantly lower than the content of the active principles, the use of said composition for oral administration with therapeutic activity for treating sexually transmitted infections.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral sólida que comprende fluconazol, tinidazol y clindamicina 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, el uso de dicha composición para la administración oral con actividad terapéutica para el tratamiento de infecciones de transmisión sexual.



WO 2010/026469 A1

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

CAMPO DE LA INVENCION.

5 La presente invención 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
10 contenido que los principios activos, el uso de dicha composición para la
administración oral con actividad terapéutica para el tratamiento de infecciones de
transmisión sexual.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Las infecciones de los órganos genitales constituyen uno de los problemas
más frecuentes en la consulta ginecológica, son un grupo de patologías
infecciosas causadas por diferentes tipos de microorganismos, cuyo denominador
común es que se contraen principalmente durante las relaciones sexuales
llamadas infecciones de transmisión sexual (ITS).

20 Este grupo de enfermedades no es homogéneo en sus consecuencias,
algunas pueden llegar a ser graves, causando dolor crónico, esterilidad,
infertilidad, enfermedad pélvica inflamatoria, si concurren con embarazo pueden
causar aborto, parto inmaduro, embarazo ectópico, entre otras. Por lo tanto, si no
se previenen, diagnostican o tratan oportunamente, contribuyen al incremento de
la morbimortalidad de la mujer y del hombre.

CONFIRMATION COPY

Los estudios de prevalencia de infecciones de transmisión sexual (ITS) presentados por Villagrana-Zesati en su trabajo de "Enfermedades Infecciones de Transmisión Sexual, 2008" indican que las dos principales infecciones son la candidiasis y la vaginosis bacteriana con incidencias de 39% y 30% respectivamente, seguidas de infecciones cuyos agentes etiológicos son *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* y *Trichomonas vaginalis*. Cabe mencionar que la infección mixta ocupa el tercer lugar en frecuencia de infecciones, asociando Candidiasis a Vaginosis bacteriana o bien Candidiasis a Tricomoniasis.

Otros reportes de diversos autores tanto nacionales como extranjeros, indican que dentro de las infecciones producidas por hongos, *Cándida albicans* es el agente más frecuente y dentro de las infecciones bacterianas la Vaginosis bacteriana es la más frecuente seguida de otros microorganismos como micoplasma, *Chlamydia* y *Trichomona*.

Tabla 1. Principales patologías causadas por infecciones de transmisión sexual.

Infección	Agente causante y Manifestación clínica	Tratamiento (dosis habitual recomendada)
Candidiasis vulvovaginal	El agente causal principal es <i>Candida albicans</i> , otros que pueden presentarse son: <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> . Manifestaciones clínicas: Incluyen prurito, ardor, edema vulvar, fisuras y excoiaciones. La secreción vaginal es blanquecina, espesa, con grumos que se observa adherida al cérvix, a las paredes	-Butaconazol 2%; crema vaginal por 3 días. -Clotrimazol 1%; crema o tableta vaginal 7 a 14 días. - Clotrimazol tableta vaginal, dos tabletas / día por 3 días. - Isoconazol 1%, crema vaginal por 7 días - Itraconazol 200mg por 3 días. - Miconazol 2%; Crema vaginal por 7 días. - Nistatina 100000 UI; Tableta vaginal. Una tab. por 14 días

	vaginales y la vulva	- Tioconazol 6.5%; crema vaginal, una dosis. - Terconazol 0.4, crema vaginal 0.4% por 7 días; 0.8% por 3 días. - Fluconazol 150mg, tableta; Dosis única.
Vaginitis bacteriana	El agente principal es <u>Gardnerella vaginalis</u> y adicionalmente bacilos Gram negativos anaerobios. Manifestaciones clínicas: leucorrea (blanco grisáceo, homogénea, en moderada o abundante cantidad).	Antibióticos: - Clindamicina crema 2%, dosis día, 5 días; - Clindamicina cápsula 300mg dos al día por 7 días; - Clindamicina óvulos 100mg una vez por 3 días. - Metronidazol, cápsula 2 al día por 7 días; gel una aplicación por 7 días.
Chlamydia	La microbiología principal es la bacteria Gram. positiva <u>Chlamydia</u> en tres especies <u>C. Trachomatis</u>, <u>C. muridarum</u> y <u>C. suis</u> Es una bacteria intracelular estricta Manifestaciones clínicas: Puede cursar asintomática. Las secuelas pueden resultar en infecciones graves, que puede ser enfermedad pélvica inflamatoria, embarazo ectópico e infertilidad.	-azitromicina 1g, vía oral dosis única. -Clindamicina HCl, 450mg, 4 dosis día por 10 o 14 días -Eritromicina 500mg, Cápsula, 4 dosis día por 7 días. -Ofloxacina, 300mg cápsula, dos al día por 7 días. -Levofloxacina 500mg, cápsula, dosis día por 7 días. -Doxiciclina 100mg, cápsula, dos al día por 7 días.
Tricomoniasis	La microbiología principal es el protozoario <u>Trichomona vaginalis</u>	Metronidazol cápsula, 2g, dosis única; 500mg dos al día por 7 días. Tinidazol, cápsula 2g dosis única

La *Chlamydia trachomatis* es una bacteria intracelular estricta, por lo que en los albores de su identificación fue considerada un virus, esta situación dificulta su estudio al no poder ser cultivada en medios artificiales, por lo que, la utilización de cultivos celulares, resulta la forma más idónea, aunque no la más accesible, otra técnica es la inmunofluorescencia directa. Actualmente la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de hibridación de ácidos nucleicos ya que mostró ser la más sensible.

La enfermedad causada por *Chlamydia* no suele causar síntomas o son tan leves que muchos de los que la padecen no se dan cuenta hasta que desarrollan una complicación más severa. Se estima que el 75% de mujeres y el 50% de los hombres que padecen una infección por *Chlamydia* no advierten síntomas.

5 Las mujeres que llegan a presentar síntomas, son del tipo de: leucorrea anormal, sangrado vaginal anormal, dolor o ardor al orinar o dolor en la parte baja del abdomen, especialmente durante las relaciones sexuales. La infección por *Chlamydia* en el hombre puede provocar inflamación o hipersensibilidad testicular, posiblemente síntoma de epididimitis que puede causar esterilidad, uretritis,
10 infección interna del pene que puede causar dolor y dificultad para orinar.

La infección de vulvovaginitis mixta es el resultado de la asociación de dos o incluso más microorganismos, por ejemplo, la presencia de padecimientos de candidiasis más vaginosis bacteriana o candidiasis más tricomoniasis. En el caso de los tratamientos de las infecciones mixtas se han desarrollado formulaciones
15 que combinan dos principios activos en esquemas cortos de tratamiento de 3 días hasta los comúnmente utilizados de 7 días, como se ilustran en la tabla 2.

Tabla 2. Esquema combinado para tratamiento de infección vulvovaginitis mixta.

Principio activo	Presentación	Dosis
Fluconazol - tinidazol	Tableta Oral 150mg/2,000mg	Dosis única
Itraconazol-Secnidazol	Cápsulas Oral 33.3mg/166.6mg	Cada 12h por 3 días
Tioconazol - Tinidazol	Tableta vaginal 100mg/150mg	Cada 12h por 3 días
Clindamicina-Ketoconazol	Óvulos 100mg/400mg	1 al día por 7 días

Uno de los agentes utilizados para tratar las infecciones vaginales es la clindamicina que es un antibiótico de las lincosamidas, es un antibiótico semisintético que tiene un efecto bacteriostático e interfiere con la síntesis de las proteínas. La vida media de clindamicina es de 21 horas. La clindamicina activa y sus metabolitos se excretan sobre todo en la orina y algo en la bilis.

La clindamicina es más eficaz contra las infecciones que implican los tipos siguientes de organismos:

- Cocos gram positivos aerobios, incluyendo algunos estafilococos y estreptococos (ejemplo neumococos).
- Bacilos gram negativos anaerobios, incluyendo algunos miembros de los géneros de Bacteroides y de Fusobacterium.
- Actúa contra infecciones provocadas por *Chlamydia*.

La clindamicina, puede presentar efectos adversos transitorios aunque pueden ser moderadamente importantes. Los más frecuentes son: náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, gases, erupciones en la piel, prurito.

Azitromicina es otro antibiótico que se conoce actúa en infecciones de transmisión sexual no complicadas debidas a *Chlamydia Trachomatis*.

En el estado de la técnica existe la patente norteamericana US 7,094,431 que se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de reparación en la piel de aplicación tópica preferentemente, aunque también se menciona la administración oral. Esta formulación puede ser de administración oral o no oral, puede contener: óxido de zinc, vitaminas liposolubles (A, D, E o K), un agente

antibacteriano, un agente antimicótico y una cantidad efectiva de un bloqueador de canales de calcio como el nifedipino.

A diferencia de este documento la presente invención se caracteriza porque ser una composición farmacéutica oral que comprende la combinación de los
5 principios activos fluconazol, tinidazol y clindamicina en el tratamiento de infección vulvovaginal mixta y de transmisión sexual en un esquema de tratamiento de un solo día.

El documento de patente US20050165077, y su equivalente PAA/0608279, se refiere a una composición que contiene fluconazol, tinidazol o
10 secnidazol para tratar infecciones vaginales del tipo de *Gardnerella vaginalis*, *Actinomyces*, *Candida*, *Micrococcus*, levaduras, *Proteus*, *E. Coli*, *Trichomonas Vaginitis*, microorganismos presentes en vaginitis y vaginosis bacteriana.

A diferencia de este documento, la presente invención atiende un amplio espectro de infecciones micóticas, bacterianas y las provocadas por
15 microorganismos aerobios o anaerobios como *Chlamydia*, *Gardnerella vaginalis*, bacilos y cocos Gram negativos, Gram positivos, *Peptostreptococcus*, *mycoplasmas genitales* y *mobiluncus*, con un alto porcentaje de erradicación y efectividad en un esquema muy corto de tratamiento.

La combinación novedosa entre fluconazol, tinidazol y clindamicina a la
20 fecha no ha sido reportada. En el estado de la técnica existen diversos trabajos que incluyen combinaciones de fármacos que no atienden completamente y con un alto grado de efectividad los padecimientos de infecciones de transmisión sexual o infecciones vulvovaginales mixtas.

- Malhotra (2003), presentó un trabajo sobre combinaciones de ciprofloxacino y tinidazol aplicado por siete días y fluconazol-azitromicina-secnidazol en forma de un kit y la combinación de doxicilina y metronidazol por varios días.

5 - Ariella Baylson (2004) realizó un estudio de tratamiento recurrente de infecciones de vaginosis bacteriana con tinidazol.

- Livengood (2007) realizó estudios con dos regímenes de tratamiento de tinidazol en el tratamiento de vaginosis bacteriana.

10

- Say, P (2005) realizó estudios sobre la dificultad de tratar la vaginitis.

A diferencia de estos estudios para el tratamiento de infecciones vaginales, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de fluconazol, tinidazol y clindamicina, útil en el tratamiento de infecciones de transmisión sexual. Dicha composición es de aplicación en un solo día, presenta un amplio espectro y resulta en una disminución de la reincidencia infecciosa.

20 - Workowski, K.A et. Al. (2006; 55 RR11) en su trabajo Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Morbidity and Mortality Weekly Report 2006;55, RR11, presenta una guía a seguir en el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (ITS). En esta guía se mencionan tratamientos individuales y combinados que resuelven la erradicación de diversas afecciones cervico vulvovaginales mixtas. Sin embargo, los tiempos de tratamiento de las

combinaciones son superiores a un día y adicionalmente no se menciona el uso de la combinación de fluconazol, tinidazol y clindamicina.

La combinación novedosa de fluconazol, tinidazol y clindamicina a la fecha no ha sido reportada, la presente invención farmacéutica presenta importantes ventajas con respecto a las formulaciones existentes y que atienden las ITS, tales como:

- Un efecto de amplio espectro, debido a que la combinación permite al médico atacar de manera confiable y segura en términos farmacéuticos, las infecciones de vulvovaginitis mixtas, sin la necesidad de esperar estudios de gabinete.
- Disminución de la posibilidad de falla debido a discontinuación del tratamiento por el esquema simplificado de tratamiento de un solo día.
- El tratamiento de un día es más fácil de aceptar por la pareja en comparación con tratamientos de más de un día, como es el caso de clindamicina cuya administración conocida en el estado de la técnica es por lo menos dos veces al día por 7 días.
- La combinación se absorbe de manera completa en el tracto gastro-digestivo, con lo cual se consiguen concentraciones plasmáticas apropiadas sin que los principios activos compitan entre sí. Este efecto sucede con o sin alimentos; lo cual tiene como consecuencia que no exista limitante en la hora de administración del producto.
- La combinación de fluconazol-tinidazol-clindamicina no presenta interacción en el proceso de eliminación, ni en la vida media de cada uno de los principios activos, se encontró que esto permite una adecuada coadyuvancia de los

efectos terapéuticos al realizar la combinación, sin poner en peligro la salud del paciente.

- La composición farmacéutica presenta por lo menos, un principio activo en una cantidad inferior a la dosis habitual, como es el caso de usar una dosis menor de clindamicina en un tratamiento de un solo día, esto conlleva a que se presente menos efectos adversos.
- La combinación es estable y cumple con las especificaciones farmacéuticamente como son: apariencia, uniformidad de contenido, disolución, valoración; esto se logra a pesar de que la composición contiene un mayor contenido de principio activo que de excipientes.
- En la presente invención, la composición farmacéutica es estable fisicoquímicamente y cumple con las especificaciones farmacéuticas, donde en una modalidad preferida, el contenido de los excipientes no es mayor al 40% en peso de la unidad de dosis.

JUSTIFICACIÓN DE LA INVENCION

La necesidad de atacar un amplio espectro de microorganismos mediante la combinación fluconazol, tinidazol y clindamicina es de utilidad social ya que se puede utilizar en núcleos de población que carecen de las condiciones técnicas o económicas para hacerse pruebas de análisis clínicos y que solo cuentan con el diagnóstico médico para establecer el tratamiento.

En la presente invención se encontró de manera sorprendente que la composición con la asociación de fluconazol, tinidazol, clindamicina, resulta efectiva terapéuticamente a pesar de que clindamicina se encuentra en una dosis significativamente menor a las dosis habituales y que se administra en un solo día de

tratamiento. Esto mejora el esquema de atención de estos padecimientos con respecto a los tratamientos conocidos. El alcance terapéutico en espectro de microorganismos incluye *Gardnerella vaginalis* y *Chlamydia*, lo cual resulta en una ventaja muy importante sobre los tratamientos de mayor duración porque se asegura el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

La dosis habitual usada de clindamicina vía oral para el tratamiento de infecciones vaginales es de 300mg a 450mg por día durante 7 días o más. Sin embargo, en la presente invención clindamicina es administrada en un día de tratamiento, en dosis de 300mg a 2400mg, una dosis preferida puede ser de 1200mg a 1800mg.

Un reto técnico superado por esta invención, es incluir la asociación fluconazol, tinidazol y clindamicina o una sal farmacéuticamente de las mismas en una misma unidad de dosis y con un menor contenido de excipientes.

Adicionalmente esta composición ofrece una alta efectividad terapéutica que permite una pronta disminución de los síntomas tiene una buena tolerancia y resulta más aceptable por parte del paciente.

Otra reto superado por la presente invención es poder ofrecer la combinación de fluconazol, tinidazol y clindamicina en una unidad de dosis en un tamaño aceptable en términos de deglución para el paciente.

Por lo antes descrito, la presente invención ofrece una composición farmacéutica útil para preparar un medicamento de gran utilidad en el tratamiento de infecciones de transmisión sexual utilizando el efecto conjunto de los principios activos de la composición.

La efectividad terapéutica que ofrece la combinación fluconazol, tinidazol y clindamicina contra infecciones del tipo de vaginosis bacteriana, candidiasis,

chlamydiasis, tricomoniasis, micoplasma, y/o vulvovaginitis mixtas, hacen de la presente invención una efectiva alternativa para el tratamiento de estos padecimientos con un esquema terapéutico de tratamiento de un solo día.

En la presente invención se ofrece una formulación de administración oral, preferentemente tabletas, donde es importante resaltar que los principios activos fluconazol, tinidazol y clindamicina no presentan buenas propiedades de compresión ni de fluidez, lo que obliga a que durante el desarrollo de la formulación se piense en compensar las carencias de compresión y fluidez con la adición de excipientes.

Evidentemente entre menos excipiente se utilice, se dificulta lograr la fluidez y compresibilidad. Adicionalmente el menor porcentaje de excipientes en la formulación, restringe la posibilidad de modificar las propiedades físicas, tales como su apariencia, su consistencia, velocidad de disolución, uniformidad de contenido.

En la presente invención se logra obtener una formulación fisicoquímicamente estable, que cumple con especificaciones de compresibilidad fluidez, apariencia, uniformidad de contenido, velocidad de disolución y contiene una cantidad de excipiente menor, por ejemplo, por debajo del 40%.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La formulación y administración de combinaciones farmacéuticas no es fácil, ya que al administrar dos o más principios en una sola forma farmacéutica, pueden presentarse interacciones entre los principios activos, reacciones adversas, efectos secundarios, incompatibilidad (física, química y físicoquímica), así como los

problemas tecnológicos que resulten de la interacción fisicoquímica de los principios activos y de los principios activos y los excipientes.

De conformidad con la anterior descripción, se puede observar que tanto el amplio espectro, como la brevedad de tratamiento y la efectividad de la combinación
5 de los principios activos, así como la seguridad de tener una forma farmacéutica con todos los criterios de calidad, son factores de gran importancia para que los pacientes se vean beneficiados con un tratamiento adecuado para estas patologías.

FORMULACIONES

10 A continuación se describe la formulación y proceso de manufactura de la composición farmacéutica de fluconazol, tinidazol y clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables, adicionalmente, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Para la formulación de tabletas, en términos generales los principios activos de
15 fluconazol, tinidazol y clindamicina no presentan buenas propiedades de fluidez ni de compresibilidad.

En la presente invención se logra obtener una formulación fisicoquímicamente estable, que cumple con las especificaciones de estabilidad de la formulación.

20 Para realizar la presente invención se probaron diferentes excipientes como son: vehículos de compresibilidad, celulosa microcristalina, lactosa, almidón; aglutinantes diluentes, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, polividona; antiestáticos, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio, talco; desintegrantes, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato sodico de almidón; lubricantes,
25 estearato de magnesio, fosfato de magnesio, ácido esteárico, estearato de

glicerilo, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, talco; plastificantes, propilenglicol, polietilenglicol, entre otros derivados de glicoles; polimeros ligantes aglutinantes, hipromelosa, polivinilpirridona, hidroxipropilcelulosa; polimeros de recubrimiento, derivados copolimeros de metacrilatos (Opadry), polivinilpirridona
5 hidroxipropilmetilcelulosa; polímero de recubrimiento y acabado, derivados de celulosa y metacrilatos (Opaglos), polivinilpirridona, alcohol polivinílico, polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa. Dentro de todos los excipientes, se probaron excipientes equivalente y/o mezclas de los mismos.

10 **EJEMPLO DE FORMULACIÓN**

En la tabla 3, se presenta de manera general la formulación de la triple combinación. En las tablas 4 y 5 se ilustran ejemplos de formulaciones que comprenden fluconazol, tinidazol y clindamicina donde las cantidades en peso de los principios activos, vehículos y/o excipientes pueden ser utilizadas dentro de
15 los rangos mencionados.

Tabla 3. Formulación general oral en tabletas.

COMPONENTES	RANGO DE USO, PORCENTAJE EN PESO /UNIDAD DE DOSIS
Tinidazol	40 a 55%
Fluconazol	1 a 4%
Clindamicina	30 a 65%
vehículos de compresibilidad	2 a 12%
Aglutinante diluyente	0.1 a 2.6%
Desintegrante	0.05 a 4%

Antiestático	0.1 a 1%
Polímero ligante aglutinante	1.5 a 4%
Lubricante	0.2 a 0.4%
Polímero de recubrimiento y acabado	0.0 a 2%
Alcohol isopropílico	---
Agua purificada	cbp

Tabla 4. Formulación 1, oral en tabletas con clindamicina.

COMPONENTES	PORCENTAJE EN PESO /UNIDAD DE DOSIS	Contenido en miligramos/unidad de dosis
Tinidazol	50	500mg
Fluconazol	3.7	37.5mg
Clindamicina (Como clorhidrato de Clindamicina)	32.5	312.5mg
Celulosa microcristalina PH 102	7.5	85mg
Almidón glicolato sodico	0.6	6.5mg
Crospovidona	1.6	17mg
Lauril sulfato de sodio	0.6	7mg
Polivinil pirrolidona	1.9	20mg
Estearato de magnesio	0.3	3.2mg
Derivados de metacrilato (Opadry blanco)	1	10.5mg
Alcohol isopropílico	---	---
Agua purificada	Cbp	cbp

5

Tabla 5. Formulación 2, oral en tabletas con clindamicina.

COMPONENTES	PORCENTAJE EN PESO	Contenido en miligramos/unidad
-------------	-----------------------	-----------------------------------

	/UNIDAD DE DOSIS	de dosis
Tinidazol	40	500mg
Fluconazol	3	37.5mg
Clindamicina (como Clorhidrato de Clindamicina)	36	450mg
Celulosa microcristalina PH 102	10.4	130mg
Almidón glicolato sodico	2	25mg
Crospovidona	3.8	48mg
Lauril sulfato de sodio	0.8	10mg
Polivinil pirrolidona	3.6	45mg
Estearato de magnesio	0.3	3.7mg
Alcohol isopropilico	---	---
Agua purificada	Cbp	cbp

PROCESO DE ELABORACIÓN

El proceso de elaboración para realizar la combinación de los principios activos en una sola fase sólida, consiste en un método novedoso para la incorporación de fluconazol, una granulación húmeda en la cual se incorpora tinidazol y clindamicina para su posterior compresión.

1. Se pesan los componentes de la formulación.
2. Se prepara la solución aglutinante adicionando en agua: Alcohol isopropílico, fluconazol, Polivinil pirrolidona, lauril sulfato de sodio.
3. Aparte se tamiza: Tinidazol, tercer principio activo, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y crospovidona.
4. Se mezclan los materiales del paso 3 en un mezclador de pantalón.
5. Se granula la mezcla del paso 4 en el equipo de lecho fluidizado, con la solución aglutinante, del paso 3.

- 6 . Se tamiza el granulado obtenido.
- 7 . Se adicionan al granulado crospovidona, lauril sulfato de sodio.
- 8 . Se granula la mezcla del paso 7.
- 9 . Se adiciona estearato de magnesio a la mezcla del paso 8 y se mezcla.
- 5 10 . Se coloca la mezcla del paso 9 en la tabletadora y se comprime.
- 11 . Aparte se prepara el recubrimiento adicionando en agua derivado de metacrilato.
- 12 . Se aplica el recubrimiento sobre las tabletas obtenidas en el paso 11.
- 13 . Se acondiciona el producto obtenido.

10

El proceso puede ser usado con otras composiciones de administración oral sólidas, que pueden ser, sin limitar, granulados y cápsulas. De hecho, los valores máximos de los rangos de uso mostrados en la Tabla 3 se consideran los adecuados para el granulado. El proceso para dicho granulado será el mismo que el mencionado previamente para tabletas sin las etapas correspondientes al tableteado.

15

20

A las tabletas se les realizó un estudio de estabilidad, los resultados se muestran en al tabla 6.

Tabla 6. Evaluación fisico-química de las formulaciones

Formulación	Tiempo de evaluación	Aspecto	Uniformidad de dosis	PORCENTAJE EN PESO /UNIDAD DE DOSIS

1	Inicio	Tableta oblonga sin manchas o moteado	Cumple	99%
2	Tiempo tres meses	Tableta oblonga sin manchas o moteado	Cumple	98 %

Por lo antes descrito, se observa que las tabletas cumplen con estabilidad.

La combinación de fluconazol – tinidazol – clindamicina, es eficaz en el tratamiento de los gérmenes más frecuentes encontrados en la práctica clínica del aparato reproductor tales como: *Cándida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia*, *Trichomona vaginalis*, entre otras.

La composición con la combinación fluconazol-tinidazol-clindamicina, presenta menores efectos secundarios al usarse una menor cantidad de clindamicina 1250mg, con respecto al a dosis habitual recomendada para un tratamiento.

El invento ha sido descrito suficientemente como para que una persona con conocimientos medios en la materia pueda reproducir y obtener los resultados que mencionamos en la presente descripción. Sin embargo, cualquier persona hábil en el campo de la técnica que compete el presente invento puede ser capaz de hacer modificaciones no descritas en la presente solicitud. Sin embargo, si para la aplicación de estas modificaciones en una composición determinada se requiere de la materia reclamada en las siguientes reivindicaciones, dichas composiciones deberán ser comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración oral caracterizada porque comprende tinidazol en 40-55% en peso/unidad de dosis, fluconazol en 1-4% en peso/unidad de dosis y clindamicina en 30-65% en peso/unidad de dosis, o sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. Una composición farmacéutica para administración oral de conformidad con la reivindicación 1 donde clindamicina o sus sales farmacéuticas aceptables se encuentran en una dosis por día entre 300mg y 2400mg.
3. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de infecciones de transmisión sexual.
4. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque se administra un solo día.
5. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque es en forma sólida.
8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende los siguientes excipientes: Celulosa microcristalina, almidón glicolato sodico, crospovidona, laurilsulfato de sodio, polivinil pirrolidona, estearato de magnesio, derivados de metacrilato (Opadry blanco) y alcohol isopropilico.
9. Proceso de elaboración de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado por los siguientes pasos:

- 28
- a) Se prepara la siguiente solución donde se mezclan: fluconazol, polímero ligante aglutinante, celulosa microcristalina, desintegrante, antiestático y un lubricante,
 - b) Se prepara una granulación húmeda se incorporan tinidazol y clindamicina
5 con excipientes como celulosa microcristalina, almidón, desintegrante, polímero ligante aglutinante y antiestático,
 - c) Se adicionan los componentes a un mezclador y se obtiene un granulado.
10. Proceso de elaboración de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9 caracterizado porque el granulado se comprime.
- 10 11. Proceso de elaboración de la composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 9 y 10 caracterizado porque se incluye la etapa de recubrimiento.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL USO EN EL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

CAMPO DE LA INVENCION.

5 La presente invención 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
10 significativamente menor que el contenido que los principios
activos, el uso de dicha composición para la administración
oral con actividad terapéutica para el tratamiento de
infecciones de transmisión sexual.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Las infecciones de los órganos genitales constituyen uno
de los problemas más frecuentes en la consulta ginecológica,
son un grupo de patologías infecciosas causadas por diferentes
tipos de microorganismos, cuyo denominador común es que se
20 contraen principalmente durante las relaciones sexuales
llamadas infecciones de transmisión sexual (ITS).

Este grupo de enfermedades no es homogéneo en sus
consecuencias, algunas pueden llegar a ser graves, causando
dolor crónico, esterilidad, infertilidad, enfermedad pélvica
25 inflamatoria, si concurren con embarazo pueden causar aborto,
parto inmaduro, embarazo ectópico, entre otras. Por lo tanto,
si no se previenen, diagnostican o tratan oportunamente,
contribuyen al incremento de la morbilidad y mortalidad de la mujer y
del hombre.

Descripción

Los estudios de prevalencia de infecciones de transmisión sexual (ITS) presentados por Villagrana-Zesati en su trabajo de "Enfermedades Infecciones de Transmisión Sexual, 2008" indican que las dos principales infecciones son la candidiasis y la vaginosis bacteriana con incidencias de 39% y 30% respectivamente, seguidas de infecciones cuyos agentes etiológicos son *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* y *Trichomonas vaginalis*. Cabe mencionar que la infección mixta ocupa el tercer lugar en frecuencia de infecciones, asociando Candidiasis a Vaginosis bacteriana o bien Candidiasis a Tricomoniiasis.

Otros reportes de diversos autores tanto nacionales como extranjeros, indican que dentro de las infecciones producidas por hongos, *Cándida albicans* es el agente más frecuente y dentro de las infecciones bacterianas la Vaginosis bacteriana es la más frecuente seguida de otros microorganismos como micoplasma, *Chlamydia* y *Trichomona*.

Tabla 1. Principales patologías causadas por infecciones de transmisión sexual.

Infección	Agente causante y Manifestación clínica	Tratamiento (dosis habitual recomendada)
Candidiasis vulvovaginal	El agente causal principal es <i>Candida albicans</i>, otros que pueden presentarse son: <i>C. glabrata</i>, <i>C. tropicalis</i>, <i>C. parapsilosis</i>. Manifestaciones clínicas: Incluyen prurito, ardor, edema vulvar, fisuras y excoariaciones. La secreción vaginal es blanquecina, espesa, con grumos que se observa adherida al cérvix, a las paredes vaginales y la vulva	-Butaconazol 2%; crema vaginal por 3 días. -Clotrimazol 1%; crema o tableta vaginal 7 a 14 días. - Clotrimazol tableta vaginal, dos tabletas / día por 3 días. - Isoconazol 1%, crema vaginal por 7 días - Itraconazol 200mg por 3 días. - Miconazol 2%; Crema vaginal por 7 días. - Nistatina 100000 UI; Tableta vaginal. Una tab. por 14 días - Tioconazol 6.5%; crema vaginal, una dosis. - Terconazol 0.4, crema vaginal 0.4% por 7 días; 0.8% por 3 días. - Fluconazol 150mg, tableta; Dosis única.

Vaginosis bacteriana	El agente principal es <u>Gardnerella vaginalis</u> y adicionalmente bacilos Gram negativos anaerobios. Manifestaciones clínicas: leucorrea (blanco grisáceo, homogénea, en moderada o abundante cantidad.	Antibióticos: - Clindamicina crema 2%, dosis día, 5 días; - Clindamicina cápsula 300mg dos al día por 7 días; - Clindamicina óvulos 100mg una vez por 3 días. - Metronidazol, cápsula 2 al día por 7 días; gel una aplicación por 7 días.
Chlamydiasis	La microbiología principal es la bacteria Gram. positiva <u>Chlamydia</u> en tres especies <u>C. Trachomatis</u> , <u>C. muridarum</u> y <u>C. suis</u> . Es una bacteria intracelular estricta. Manifestaciones clínicas: Puede cursar asintomática. Las secuelas pueden resultar en infecciones graves, que puede ser enfermedad pélvica inflamatoria, embarazo ectópico e infertilidad.	-azitromicina 1g, vía oral dosis única. -Clindamicina HCl, 450mg, 4 dosis día por 10 o 14 días -Eritromicina 500mg, Cápsula, 4 dosis día por 7 días. -Ofloxacina, 300mg cápsula, dos al día por 7 días. -Levofloxacin 500mg, cápsula, dosis día por 7 días. -Doxiciclina 100mg, cápsula, dos al día por 7 días.
Tricomoniasis	La microbiología principal es el protozoario <u>Trichomona vaginalis</u>	Metronidazol cápsula, 2g, dosis única; 500mg dos al día por 7 días. Tinidazol, cápsula 2g dosis única

La *Chlamydia trachomatis* es una bacteria intracelular estricta, por lo que en los albores de su identificación fue considerada un virus, esta situación dificulta su estudio al no poder ser cultivada en medios artificiales, por lo que, la utilización de cultivos celulares, resulta la forma más idónea, aunque no la más accesible, otra técnica es la inmunofluorescencia directa. Actualmente la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de hibridación de ácidos nucleicos ya que mostró ser la más sensible.

La enfermedad causada por *Chlamydia* no suele causar síntomas o son tan leves que muchos de los que la padecen no se dan cuenta hasta que desarrollan una complicación más severa. Se estima que el 75% de mujeres y el 50% de los hombres que padecen una infección por *Chlamydia* no advierten síntomas.

Las mujeres que llegan a presentar síntomas, son del tipo de: leucorrea anormal, sangrado vaginal anormal, dolor o ardor al orinar o dolor en la parte baja del abdomen, especialmente durante las relaciones sexuales. La infección por *Chlamydia* en el hombre puede provocar: inflamación o hipersensibilidad testicular, posiblemente síntoma de epididimitis que puede causar esterilidad, uretritis, infección interna del pene que puede causar dolor y dificultad para orinar.

La infección de vulvovaginitis mixta es el resultado de la asociación de dos o incluso más microorganismos, por ejemplo, la presencia de padecimientos de candidiasis más vaginosis bacteriana o candidiasis más tricomoniasis. En el caso de los tratamientos de las infecciones mixtas se han desarrollado formulaciones que combinan dos principios activos en esquemas cortos de tratamiento de 3 días hasta los comúnmente utilizados de 7 días, como se ilustran en la tabla 2.

Tabla 2. Esquema combinado para tratamiento de infección vulvovaginitis mixta.

Principio activo	Presentación	Dosis
Fluconazol - tinidazol	Tableta Oral 150mg/2,000mg	Dosis única
Itraconazol-Secnidazol	Cápsulas Oral 33.3mg/166.6mg	Cada 12h por 3 días
Tioconazol - Tinidazol	Tableta vaginal 100mg/150mg	Cada 12h por 3 días
Clindamicina-Ketoconazol	Óvulos 100mg/400mg	1 al día por 7 días

Uno de los agentes utilizados para tratar las infecciones vaginales es la clindamicina que es un antibiótico de las

lincosamidas, es un antibiótico semisintético que tiene un efecto bacteriostático e interfiere con la síntesis de las proteínas. La vida media de clindamicina es de 21 horas. La clindamicina activa y sus metabolitos se excretan sobre todo en la orina y algo en la bilis.

La clindamicina es más eficaz contra las infecciones que implican los tipos siguientes de organismos:

- Cocos gram positivos aerobios, incluyendo algunos estafilococos y estreptococos (ejemplo neumococos).
- 10 • Bacilos gram negativos anaerobios, incluyendo algunos miembros de los géneros de Bacteroides y de Fusobacterium.
- Actúa contra infecciones provocadas por *Chlamydia*.

Azitromicina es otro antibiótico que se conoce actúa en infecciones de transmisión sexual no complicadas debidas a *Chlamydia Trachomatis*.

En el estado de la técnica existe la patente norteamericana US 7,094,431 que se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de reparación en la piel de aplicación tópica preferentemente, aunque también se menciona la administración oral. Esta formulación puede ser de administración oral o no oral, puede contener: oxido de zinc, vitaminas liposolubles (A, D, E o K), un agente antibacteriano, un agente antimicótico y una cantidad efectiva de un bloqueador de canales de calcio como el nifedipino.

A diferencia de este documento la presente invención se caracteriza porque ser una composición farmacéutica oral que

comprende la combinación de los principios activos fluconazol, tinidazol y clindamicina en el tratamiento de infección vulvovaginal mixta y de transmisión sexual en un esquema de tratamiento de un solo día.

5 El documento de patente US20050165077, y su equivalente PA/A/0608279, se refiere a una composición que contiene fluconazol, tinidazol o secnidazol para tratar infecciones vaginales del tipo de *Gardnerella vaginalis*, *Actinomyces*, *Candida*, *Micrococcus*, levaduras, *Proteus*, *E. Coli*,
10 *Trichomonas Vaginalis*, microorganismos presentes en vaginitis y vaginosis bacteriana.

A diferencia de este documento, la presente invención atiende un amplio espectro de infecciones micóticas, bacterianas y las provocadas por microorganismos aerobios o
15 anaerobios como *Chlamydia*, *Gardnerella vaginalis*, bacilos y cocos Gram negativos, Gram positivos, *Peptostreptococcus*, *mycoplasmas genitales* y *mobiluncus*, con un alto porcentaje de erradicación y efectividad en un esquema muy corto de tratamiento.

20 La combinación novedosa entre fluconazol, tinidazol y clindamicina a la fecha no ha sido reportada. En el estado de la técnica existen diversos trabajos que incluyen combinaciones de fármacos que no atienden completamente y con un alto grado de efectividad los padecimientos de infecciones
25 de transmisión sexual o infecciones vulvovaginales mixtas.

- Malhotra (2003), presentó un trabajo sobre combinaciones de ciprofloxacino y tinidazol aplicado por siete días y

fluconazol-azitromicina-secnidazol en forma de un kit y la combinación de doxicilina y metronidazol por varios días.

5 - Ariella Baylson (2004) realizó un estudio de tratamiento recurrente de infecciones de vaginosis bacteriana con tinidazol.

10 - Livengood (2007) realizó estudios con dos regímenes de tratamiento de tinidazol en el tratamiento de vaginosis bacteriana.

- Say, P (2005) realizó estudios sobre la dificultad de tratar la vaginitis.

15 A diferencia de estos estudios para el tratamiento de infecciones vaginales, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de fluconazol, tinidazol y clindamicina, útil en el tratamiento de infecciones de transmisión sexual. Dicha composición es de aplicación en un
20 solo día, presenta un amplio espectro y resulta en una disminución de la reincidencia infecciosa.

- Workowski, K.A et. Al. (2006; 55 RR11) en su trabajo Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Morbidity
25 and Mortality Weekly Report 2006;55, RR11, presenta una guía a seguir en el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (ITS). En esta guía se mencionan tratamientos individuales y combinados que resuelven la erradicación de diversas afecciones cervico vulvovaginales mixtas. Sin

embargo, los tiempos de tratamiento de las combinaciones son superiores a un día y adicionalmente no se menciona el uso de la combinación de fluconazol, tinidazol y clindamicina.

- 5 La combinación novedosa de fluconazol, tinidazol y clindamicina a la fecha no ha sido reportada, la presente invención farmacéutica presenta importantes ventajas con respecto a las formulaciones existentes y que atienden las ITS, tales como:
- 10 ▪ Un efecto de amplio espectro, debido a que la combinación permite al médico atacar de manera confiable y segura en términos farmacéuticos, las infecciones de vulvovaginitis mixtas, sin la necesidad de esperar estudios de gabinete.
- 15 ▪ Disminución de la posibilidad de falla debido a discontinuación del tratamiento por el esquema simplificado de tratamiento de un solo día.
- 20 ▪ El tratamiento de un día es más fácil de aceptar por la pareja en comparación con tratamientos de más de un día, como es el caso de clindamicina cuya administración conocida en el estado de la técnica es por lo menos dos veces al día por 7 días.
- 25 ▪ La combinación se absorbe de manera completa en el tracto gastro-digestivo, con lo cual se consiguen concentraciones plasmáticas apropiadas sin que los principios activos compitan entre sí. Este efecto sucede con o sin alimentos; lo cual tiene como consecuencia que no exista limitante en la hora de administración del producto.
- La combinación de fluconazol-tinidazol-clindamicina no presenta interacción en el proceso de eliminación, ni en

la vida media de cada uno de los principios activos, se encontró que esto permite una adecuada coadyuvancia de los efectos terapéuticos al realizar la combinación, sin poner en peligro la salud del paciente.

- 5 ▪ La composición farmacéutica presenta por lo menos, un principio activo en una cantidad inferior a la dosis habitual, como es el caso de usar una dosis menor de clindamicina en un tratamiento de un solo día, esto conlleva a que se presente menos efectos adversos.
- 10 ▪ La combinación es estable y cumple con las especificaciones farmacéuticamente como son: apariencia, uniformidad de contenido, disolución, valoración; esto se logra a pesar de que la composición contiene un mayor contenido de principio activo que de excipientes.
- 15 ▪ En la presente invención, la composición farmacéutica es estable fisicoquímicamente y cumple con las especificaciones farmacéuticas, donde en una modalidad preferida, el contenido de los excipientes no es mayor al 40% en peso de la unidad de dosis.

20

JUSTIFICACIÓN DE LA INVENCION

La necesidad de atacar un amplio espectro de microorganismos mediante la combinación fluconazol, tinidazol y clindamicina es de utilidad social ya que se puede utilizar en

25 núcleos de población que carecen de las condiciones técnicas o económicas para hacerse pruebas de análisis clínicos y que solo cuentan con el diagnóstico médico para establecer el tratamiento.

En la presente invención se encontró de manera sorprendente que la composición con la asociación de fluconazol, tinidazol, clindamicina, resulta efectiva terapéuticamente a pesar de que clindamicina se encuentra en una dosis significativamente menor a las dosis habituales y que se administra en un solo día de tratamiento. Esto mejora el esquema de atención de estos padecimientos con respecto a los tratamientos conocidos. El alcance terapéutico en espectro de microorganismos incluye *Gardnerella vaginalis* y *Chlamydia*, lo cual resulta en una ventaja muy importante sobre los tratamientos de mayor duración porque se asegura el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

La dosis habitual usada de clindamicina vía oral para el tratamiento de infecciones vaginales es de 300mg a 450mg por día durante 7 días o más. Sin embargo, en la presente invención clindamicina es administrada en un día de tratamiento, en dosis de 300mg a 2400mg, una dosis preferida puede ser de 1200mg a 1800mg.

Un reto técnico superado por esta invención, es incluir la asociación fluconazol, tinidazol y clindamicina o una sal farmacéuticamente de las mismas en una misma unidad de dosis y con un menor contenido de excipientes.

Adicionalmente esta composición ofrece una alta efectividad terapéutica que permite una pronta disminución de los síntomas tiene una buena tolerancia y resulta más aceptable por parte del paciente.

Otra reto superado por la presente invención es poder ofrecer la combinación de fluconazol, tinidazol y clindamicina

en una unidad de dosis en un tamaño aceptable en términos de deglución para el paciente.

Por lo antes descrito, la presente invención ofrece una composición farmacéutica útil para preparar un medicamento de gran utilidad en el tratamiento de infecciones de transmisión sexual utilizando el efecto conjunto de los principios activos de la composición.

La efectividad terapéutica que ofrece la combinación fluconazol, tinidazol y clindamicina contra infecciones del tipo de vaginosis bacteriana, candidiasis, chlamydiasis, tricomoniasis, micoplasma, y/o vulvovaginitis mixtas, hacen de la presente invención una efectiva alternativa para el tratamiento de estos padecimientos con un esquema terapéutico de tratamiento de un solo día.

En la presente invención se ofrece una formulación de administración oral, preferentemente tabletas, donde es importante resaltar que los principios activos fluconazol, tinidazol y clindamicina no presentan buenas propiedades de compresión ni de fluidez, lo que obliga a que durante el desarrollo de la formulación se piense en compensar las carencias de compresión y fluidez con la adición de excipientes.

Evidentemente entre menos excipiente se utilice, se dificulta lograr la fluidez y compresibilidad. Adicionalmente el menor porcentaje de excipientes en la formulación, restringe la posibilidad de modificar las propiedades físicas, tales como su apariencia, su consistencia, velocidad de disolución, uniformidad de contenido.

En la presente invención se logra obtener una formulación fisicoquímicamente estable, que cumple con especificaciones de compresibilidad fluidez, apariencia, uniformidad de contenido, velocidad de disolución y contiene una cantidad de excipiente menor, por ejemplo, por debajo del 40%.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La formulación y administración de combinaciones farmacéuticas no es fácil, ya que al administrar dos o más principios en una sola forma farmacéutica, pueden presentarse interacciones entre los principios activos, reacciones adversas, efectos secundarios, incompatibilidad (física, química y fisicoquímica), así como los problemas tecnológicos que resulten de la interacción fisicoquímica de los principios activos y de los principios activos y los excipientes.

De conformidad con la anterior descripción, se puede observar que tanto el amplio espectro, como la brevedad de tratamiento y la efectividad de la combinación de los principios activos, así como la seguridad de tener una forma farmacéutica con todos los criterios de calidad, son factores de gran importancia para que los pacientes se vean beneficiados con un tratamiento adecuado para estas patologías.

FORMULACIONES

A continuación se describe la formulación y proceso de manufactura de la composición farmacéutica de fluconazol, tinidazol y clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables, adicionalmente, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Para la formulación de tabletas, en términos generales los principios activos de fluconazol, tinidazol y clindamicina no presentan buenas propiedades de fluidez ni de compresibilidad.

5 En la presente invención se logra obtener una formulación fisicoquimicamente estable, que cumple con las especificaciones de estabilidad de la formulación.

Para realizar la presente invención se probaron diferentes excipientes como son: vehículos de compresibilidad, celulosa
10 microcristalina, lactosa, almidón; aglutinantes diluentes, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, polividona; antiestáticos, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio, talco; desintegrantes, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato sodico de almidón; lubricantes, estearato de
15 magnesio, fosfato de magnesio, ácido esteárico, estearato de glicerilo, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, talco; plastificantes, propilenglicol, polietilenglicol, entre otros derivados de glicoles; polímeros ligantes aglutinantes, hipromelosa, polivinilpirrolidona,
20 hidroxipropilcelulosa; polímeros de recubrimiento, derivados copolímeros de metacrilatos (Opadry), polivinilpirrolidona hidroxipropilmetilcelulosa; polímero de recubrimiento y acabado, derivados de celulosa y metacrilatos (Opaglos), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polietilenglicol,
25 hidroxipropilmetilcelulosa. Dentro de todos los excipientes, se probaron excipientes equivalente y/o mezclas de los mismos.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN

En la tabla 3, se presenta de manera general la formulación de la triple combinación. En las tablas 4 y 5 se ilustran ejemplos de formulaciones que comprenden fluconazol, tinidazol y clindamicina donde las cantidades en peso de los principios activos, vehículos y/o excipientes pueden ser utilizadas dentro de los rangos mencionados.

Tabla 3. Formulación general oral en tabletas.

COMPONENTES	RANGO DE USO, PORCENTAJE EN PESO /UNIDAD DE DOSIS
Tinidazol	40 a 55%
Fluconazol	1 a 4%
Clindamicina	30 a 65%
vehículos de compresibilidad	2 a 12%
Aglutinante diluyente	0.1 a 2.6%
Desintegrante	0.05 a 4%
Antiestático	0.1 a 1%
Polímero ligante aglutinante	1.5 a 4%
Lubricante	0.2 a 0.4%
Polímero de recubrimiento y acabado	0.0 a 2%
Alcohol isopropílico	---
Agua purificada	cbp

Tabla 4. Formulación 1, oral en tabletas con clindamicina.

COMPONENTES	PORCENTAJE EN PESO /UNIDAD DE DOSIS	Contenido en miligramos/unidad de dosis
Tinidazol	50	500mg
Fluconazol	3.7	37.5mg
Clindamicina (Como clorhidrato de Clindamicina)	32.5	312.5mg
Celulosa microcristalina PH 102	7.5	85mg

Almidón glicolato sodico	0.6	6.5mg
Crospovidona	1.6	17mg
Lauril sulfato de sodio	0.6	7mg
Polivinil pirrolidona	1.9	20mg
Estearato de magnesio	0.3	3.2mg
Derivados de metacrilato (Opadry blanco)	1	10.5mg
Alcohol isopropilico	---	---
Agua purificada	Cbp	cbp

Tabla 5. Formulación 2, oral en tabletas con clindamicina.

COMPONENTES	PORCENTAJE EN PESO /UNIDAD DE DOSIS	Contenido en miligramos/unidad de dosis
Tinidazol	40	500mg
Fluconazol	3	37.5mg
Clindamicina (como Clorhidrato de Clindamicina)	36	450mg
Celulosa microcristalina PH 102	10.4	130mg
Almidón glicolato sodico	2	25mg
Crospovidona	3.8	48mg
Lauril sulfato de sodio	0.8	10mg
Polivinil pirrolidona	3.6	45mg
Estearato de magnesio	0.3	3.7mg
Alcohol isopropilico	---	---
Agua purificada	Cbp	cbp

5

PROCESO DE ELABORACIÓN

El proceso de elaboración para realizar la combinación de los principios activos en una sola fase sólida, consiste en un método novedoso para la incorporación de fluconazol, una granulación húmeda en la cual se incorpora tinidazol y clindamicina para su posterior compresión.

10

1. Se pesan los componentes de la formulación.

2. Se prepara la solución aglutinante adicionando en agua: Alcohol isopropílico, fluconazol, Polivinil pirrolidona, lauril sulfato de sodio.

3. Aparte se tamiza: Tinidazol, tercer principio activo, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y crospovidona.

4. Se mezclan los materiales del paso 3 en un mezclador de pantalón.

5. Se granula la mezcla del paso 4 en el equipo de lecho fluidizado, con la solución aglutinante, del paso 3.

6. Se tamiza el granulado obtenido.

7. Se adicionan al granulado crospovidona, lauril sulfato de sodio.

8. Se granula la mezcla del paso 7.

9. Se adiciona estearato de magnesio a la mezcla del paso 8 y se mezcla.

10. Se coloca la mezcla del paso 9 en la tabletadora y se comprime.

11. Aparte se prepara el recubrimiento adicionando en agua derivado de metacrilato.

12. Se aplica el recubrimiento sobre las tabletas obtenidas en el paso 11.

13. Se acondiciona el producto obtenido.

25 El proceso puede ser usado con otras composiciones de administración oral sólidas, que pueden ser, sin limitar, granulados y cápsulas. De hecho, los valores máximos de los rangos de uso mostrados en la Tabla 3 se consideran los adecuados para el granulado. El proceso para dicho granulado

será el mismo que el mencionado previamente para tabletas sin las etapas correspondientes al tableteado.

A las tabletas se les realizó un estudio de estabilidad,
5 los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Evaluación físico-química de las formulaciones

Formulación	Tiempo de evaluación	Aspecto	Uniformidad de dosis	PORCENTAJE EN PESO /UNIDAD DE DOSIS
1	Inicio	Tableta oblonga sin manchas o moteado	Cumple	99%
2	Tiempo tres meses	Tableta oblonga sin manchas o moteado	Cumple	98 %

10 Por lo antes descrito, se observa que las tabletas cumplen con estabilidad.

La combinación de fluconazol - tinidazol - clindamicina, es eficaz en el tratamiento de los gérmenes más frecuentes encontrados en la práctica clínica del aparato reproductor
15 tales como: *Cándida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia*, *Trichomona vaginalis*, entre otras.

La composición con la combinación fluconazol-tinidazol-clindamicina, presenta menores efectos secundarios al usarse una menor cantidad de clindamicina 1250mg, con respecto al a
20 dosis habitual recomendada para un tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende tinidazol, fluconazol y clindamicina o sus sales
5 farmacéuticamente aceptables.

2. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende tinidazol, fluconazol y clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de infecciones de transmisión sexual e infecciones
10 vulvovaginales mixtas.

3. La combinación farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada por que la combinación es adecuada para usarse en un tratamiento de un solo día.

4. Una composición farmacéutica para administración
15 oral caracterizada porque comprende tinidazol, fluconazol y clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de infecciones de transmisión sexual e infecciones vulvovaginales mixtas.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación
20 4, caracterizada por que la composición es adecuada para usarse en un tratamiento de un solo día.

6. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada por que la composición es adecuada para administrarse en forma sólida.

25 7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada por que la composición es adecuada para administrarse en forma de tableta.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada porque la clindamicina o sus sales

Revisión

farmacéuticamente aceptables, se encuentran entre 30 y 65% en peso por unidad de dosis.

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 4 caracterizada porque comprende fluconazol, tinidazol y entre 300 y 2400 mg de clindamicina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada porque comprende excipientes farmacéuticamente aceptables o al menos uno de los siguientes excipientes: celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, crospovidona, lauril sulfato de sodio, polivinil pirrolidona, estearato de magnesio, derivados de metacrilato (Opadry blanco) y alcohol isopropílico.

11. El uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 4, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de infecciones de transmisión sexual e infecciones vulvovaginales mixtas.

12. El uso según la reivindicación 11, caracterizado por que el medicamento es adecuado para administrarse en un solo día.

13. El uso según la reivindicación 11, caracterizado por que el medicamento se encuentra en forma sólida.

14. Un proceso para la elaboración de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, caracterizado por los siguientes pasos:

a) Se prepara una solución aglutinante mezclando fluconazol, polímero ligante aglutinante, celulosa microcristalina, desintegrante, antiestático y un lubricante;

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 2009/006738

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K,A61P

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

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

INVENES,EPODOC,WPI,CAPLUS,REGISTRY

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1712229 A1 (ALPARIS) 18.10.2006, the whole document	1-5,8-11
A	MX 2002007641 A (ALPARIS) 30.04.2004, the whole document	1-5,8-11
A	R.VILLAGRANA-ZESATI et al., "Short-term therapy for mixed vaginal infections", International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2006, vol. 92, pages 149-150	1-5,8-11
A	M. MALHOTRA et al., "Ciprofloxacin-tinidazol combination, fluconazole-azithromicin- secnidazole-kit and doxycycline-metronidazole combination therapy in syndromic management of pelvic inflammatory disease: A prospective randomized controlled trial", Indian Journal of Medical Sciences, 2003, vol. 57, n° 12, pages 549-555	1-5,8-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"1"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X"	document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means	"Y"	document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
	"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 November 2009 (04.11.2009)

Date of mailing of the international search report

(10/11/2009)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

E. Dávila Muro

Telephone No. +34 91 349 55 45

52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 2009/006738

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/079391 A1 (DRUGTECH CORP.) 12.07.2007, claims 1,16-18,24-28	1-5,8-11

52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ IB 2009/006738

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1712229 AB	18.10.2006	US 2005165077 A WO 2005070421 A CA 2553646 A EP 20040808700 BR P JP 2007518797 T DE 04808700 T ES 2280150 T	28.07.2005 04.08.2005 04.08.2005 17.12.2004 17.04.2007 12.07.2007 09.08.2007 16.09.2007
MX P A	02.04.2004	NONE	-----
WO 2007079391 A	12.07.2007	US 2007154516 A AU 2006332520 A KR 20080083190 A EP 1968544 A EP 20060849068 CN 101365425 A EA 200870155 A JP 2009522362 T	05.07.2007 12.07.2007 16.09.2008 17.09.2008 28.12.2006 11.02.2009 27.02.2009 11.06.2009 11.06.2009

54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 2009/006738

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 33/04 (2006.01)

55

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ IB 2009/006738

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
A61K,A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
INVENES,EPODOC,WPI,CAPLUS,REGISTRY

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	EP 1712229 A1 (ALPARIS) 18.10.2006, todo el documento	1-5,8-11
A	MX 2002007641 A (ALPARIS) 30.04.2004, todo el documento	1-5,8-11
A	R.VILLAGRANA-ZESATI et al., "Short-term therapy for mixed vaginal infections", International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2006, vol. 92, páginas 149-150	1-5,8-11
A	M. MALHOTRA et al., "Ciprofloxacin-tinidazol combination, fluconazole-azithromicin- secnidazole-kit and doxycycline-metronidazole combination therapy in syndromic management of pelvic inflammatory disease: A prospective randomized controlled trial", Indian Journal of Medical Sciences, 2003, vol. 57, n° 12, páginas 549-555	1-5,8-11

☒ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 04 Noviembre 2009 (04.11.2009)	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 10-NOVIEMBRE-2009 (10/11/2009)
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España. N° de fax 34 91 3495304	Funcionario autorizado E. Dávila Muro N° de teléfono +34 91 349 55 45

PCT/IB 2009/006738

Formulario PCT/ISA/210 (continuación de la segunda hoja) (Julio 2008)

57
58

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/IB 2009/006738

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
EP 1712229 AB	18.10.2006	US 2005165077 A WO 2005070421 A CA 2553646 A EP 20040808700 BR P JP 2007518797 T DE 04808700 T ES 2280150 T	28.07.2005 04.08.2005 04.08.2005 17.12.2004 17.04.2007 12.07.2007 09.08.2007 16.09.2007
MX P A	02.04.2004	NINGUNO	-----
WO 2007079391 A	12.07.2007	US 2007154516 A AU 2006332520 A KR 20080083190 A EP 1968544 A EP 20060849068 CN 101365425 A EA 200870155 A JP 2009522362 T	05.07.2007 12.07.2007 16.09.2008 17.09.2008 28.12.2006 11.02.2009 27.02.2009 11.06.2009

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/IB 2009/006738

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/4168 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61P 33/04 (2006.01)

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial



(11) **MX PA02007641 A**

(12)

SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación: 02/04/2004 (51) Int. Cl. 7: **A61K 31/4196, A61K 09/20**
(22) Fecha de presentación: 08/08/2002
(21) Número de solicitud: PA02007641

(71) Solicitante:
ALPARIS, S.A. DE C.V.
Lope de Vega No. 117-1002 11570 Distrito
Federal MX

(72) Inventor(es):
ARZOLA, Paniagua, Angelica
Andres Bello No. 45 Distrito Federal 11560 MX

(74) Representante:
MARIANO SONI.*
Paseo de la Reforma No. 560 MIGUEL
HIDALGO Distrito Federal 11000 MX

(54) Título: **USO DE FARMACEUTICO DE LA COMBINACION DE FLUCONAZOL-TINIDAZOL Y SU COMPOSICION PARA LA ADMINISTRACION ORAL.**
(54) Title: **PHARMACEUTICAL USE OF THE FLUCONAZOLE AND TINIDAZOLE COMBINATION AND ITS COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION.**

(57) **Resumen**

La presente invencion se refiere al uso de la combinacion farmaceutica de dos principios activos, los cuales son fluconazol y tinidazol, totalmente compatibles y la composicion para la administracion en el cuerpo humano. Esta combinacion es util para erradicar las infecciones cervico-vulvo-vaginales mixtas y presenta sinergia para obtener un amplio perfil de accion en la terapeutica de este tipo de infecciones.

(57) **Abstract**

The present invention refers to the use of the pharmaceutical composition of two active principles, which are fluconazole and tinidazole, completely compatible and the composition for the administration in the human body. This combination is useful to eradicate vulvo-cervico-vaginal mixed infections and presents synergy to obtain an ample action profile in the therapy of this type of infections.

360

USO FARMACÉUTICO DE LA COMBINACIÓN DE FLUCONAZOL-TINIDAZOL Y SU COMPOSICIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN ORAL.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención consiste en el uso de una combinación farmacéutica de amplio espectro de acción, basada en los principios activos fluconazol y tinidazol, usada específicamente para erradicar diversas afecciones cérvico-vulvo-vaginales mixtas y su composición farmacéutica para la administración oral.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Las vaginitis constituyen uno de los problemas más frecuentes en la consulta ginecológica, estas infecciones rara vez son graves, pero frecuentemente son recurrentes y difíciles de erradicar además, de que si no se atienden de manera apropiada pueden ayudar a desencadenar problemas de salud mayores.

15 La flora vaginal es muy variada: estreptococos, estafilococos, *Lactobacillus difteroides*, y muchas veces hongos. Los lactobacillus son muy importantes para mantener la acidez característica de las secreciones vaginales normales, producida por el ácido láctico que se forma al desdoblarse el glucógeno existente en las células epiteliales vaginales, con pH de 4.5 a 5.

20 En las infecciones vaginales hay varios factores desencadenantes como: exceso de humedad en la zona, ropa ajustada, mala higiene y otros factores. Durante los años de vida fértil, los microorganismos productores de la vaginitis más frecuentes son las *Trichomonas vaginalis*, monilias y el *Haemophilus vaginalis*. Durante la pubertad y la posmenopausia, el epitelio vaginal es más delgado y fácilmente se infecta con varios microorganismos.

El fluconazol es un antimicótico derivado de los triazoles, que se encuentra en estado cristalino, con un punto de fusión de entre 138-140 ° C. Se usa para el tratamiento de las micosis superficiales y sistémicas o profundas, tiene un efecto antimicótico, cuyo mecanismo es muy similar al de los imidazoles y triazoles.

5

El fluconazol se absorbe por la vía oral, presentando una biodisponibilidad absoluta de más del 90%, en general no se ve afectada su absorción por fármacos que modifiquen el pH gastrointestinal (Blum et al, 1991), ni por ingesta de alimentos (Stevens, 1988). Así mismo, se distribuye ampliamente en el organismo, debido a su baja unión a proteínas plasmáticas (Walsh y Pizzo, 1988), se ha visto que el fármaco se distribuye muy bien en la vagina, ya que la relación entre el tejido vaginal y plasma después de la administración oral es de 0.94 a 1.1 (indicando que las concentraciones son prácticamente iguales), mientras que en fluido vaginal con respecto al plasma la relación es de 0.5 a 1.0 y ha mostrado ser altamente efectivo en el tratamiento de la candidiasis vaginal. En un estudio epidemiológico (Ali SE 15 1975) realizado en 1,017 pacientes con candidiasis vaginal que recibieron una dosis de 150 mg, el fluconazol fue efectivo y bien tolerado en 91% de las pacientes. La incidencia de efectos adversos significativos fue menor a 1%. Sin embargo esta situación cambia notablemente cuando el agente causal de la infección no es la *Candida albicans* o en el caso de infecciones mixtas.

20

Por otra parte, sabemos que el tinidazol es un derivado del 5 nitroimidazol, que se encuentra en estado cristalino, con un punto de fusión de entre 127 y 128 ° C, que es efectivo contra bacterias anaeróbicas y protozoarios. Se absorbe completamente por la vía oral y se distribuye ampliamente en el organismo. El tinidazol se distribuye ampliamente en todo el organismo, alcanzando niveles efectivos contra bacterias anaerobias y protozoarios en plasma y algunos otros sitios como la bilis, en el humor acuoso, la placenta, la piel y otros tejidos (Hunt et al, 1982). Su distribución es muy amplia, debido a su baja unión a proteínas plasmáticas, que es de alrededor del 12%, por lo que su volumen de distribución es relativamente grande, alrededor de 57 litros. Su mecanismo de acción es similar al de los derivados nitroimidazoles que producen su efecto bactericida mediante la formación de

30

metabolitos tóxicos, que provocan ruptura del DNA. Al igual que otros antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas o afectan a los ácidos nucleicos, los nitroimidazoles poseen efecto, postantibiótico.

5 El tinidazol se ha usado efectivamente en el tratamiento de la amibiasis, giardiasis, y en padecimientos como: cérvico vaginitis por tricomona vaginal, úlceras pépticas asociadas a *Helicobacter pylori* y en la profilaxis quirúrgica contra anaerobios.

10 En el caso de las infecciones vaginales ocasionadas por *Trychomonas vaginalis*, se obtienen tasas de curación de aproximadamente 97.3% después de la administración de una dosis oral de 2 g de tinidazol, en los casos donde se sabe que el agente causal de la infección es la *Gardnerella vaginalis*, el porcentaje de curación se incrementa notablemente llegando hasta un 93.2%. Sin embargo en el caso de vaginosis bacteriana no específica, el tinidazol es efectivo en alrededor de 74% de las pacientes en un esquema de administración de dos días y alrededor del 51% en un régimen de una sola dosis. Es recomendable, en el caso de la vaginitis, que también la pareja se someta a tratamiento, con objeto de disminuir las recaídas.

20 En el estado de la técnica, encontramos la patente mexicana número 188752, en la que se realiza una combinación entre el itraconazol y el secnidazol, esta combinación tiene la característica de que para alcanzar el efecto terapéutico, se requiere de un esquema de tratamiento de tres días.

25 La combinación novedosa entre el tinidazol y el fluconazol, a la fecha no ha sido reportada, presentando la combinación farmacéutica varias ventajas importantes como son las que se mencionan a continuación:

- Un efecto de amplio espectro, debido a que la combinación permite al médico atacar de manera confiable y segura en términos farmacéuticos las infecciones mixtas, sin la
30 necesidad de esperar estudios de gabinete.

- La combinación tiene un esquema de tratamiento de un día, debido a que el tratamiento proporciona un efecto combinado, que erradica las infecciones vaginales.
- 5 • Incremento en el espectro de acción en infecciones cérvico-vulvo-vaginales, al realizarse la combinación de los dos principios activos de esta manera se logra tener un producto más efectivo que los tratamientos tradicionales, en contra de las infecciones mixtas
- 10 • El menor número de tomas incrementa la adherencia del paciente al tratamiento, es decir el paciente no abandona el tratamiento.
- Disminución de la posibilidad de falla debido a discontinuación, debido a que el paciente no olvida tomar la dosis respectiva, en consecuencia del esquema simplificado de tratamiento de un solo día.
- 15 • Aceptación por parte del paciente para un tratamiento de menor número de tomas, en contra de infecciones cérvico-vulvo-vaginales mixtas.
- 20 • El tratamiento de un día es más fácil de aceptar por la pareja, esto es el tratamiento deberá administrarse a la pareja ya que la vía sexual es uno de los vectores de transmisión de las infecciones cérvico-vulvo-vaginales.
- 25 • La combinación se absorbe de manera completa en el tracto gastrointestinal, con lo cual se consiguen concentraciones plasmáticas apropiadas, sin que los principios activos se interfieran entre si. Este efecto sucede con o sin alimentos; lo cual tiene como consecuencia que no exista limitante en la hora de administración del producto.
- La combinación de fluconazol-tinidazol, no presenta interacción en la eliminación, ni en la vida media de cada uno de los principios activos, se encontró que esto permite una

adecuada coadyuvancia de los efectos terapéuticos al realizar la combinación, sin poner en peligro la salud del paciente.

- La combinación es estable y aceptable en términos farmacéuticos.

5

Es por lo tanto un objeto de la presente invención, proporcionar una composición farmacéutica útil para preparar un medicamento efectivo para tratar enfermedades cérvico-vulvo-vaginales, utilizando el efecto sinérgico de los principios activos denominados fluconazol y tinidazol, con menores dosis y en un solo día de tratamiento en dos tomas.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

INTERACCIONES

15

Debido al comportamiento de los principios activos, la administración de medicamentos en combinación, no es fácil, ya que al administrar dos o más medicamentos en una sola forma farmacéutica, pueden suceder varias interacciones medicamentosas, reacciones adversas, efectos secundarios, incompatibilidad (física, química y fisicoquímica) así como problemas tecnológicos, todas ellas nocivas para el cuerpo humano, lo cual puede impedir que se obtengan los beneficios esperados por el médico a primera vista con solo administrar los medicamentos por separado; en lo que respecta a la combinación del fluconazol y el tinidazol, se tomaron en cuenta las actividades farmacológicas, la farmacocinética, la biodisponibilidad, la compatibilidad fisicoquímica y las consideraciones reológicas para llevar a cabo la combinación.

25

En términos generales podemos clasificar estas interacciones en dos grandes grupos:

- Interacciones farmacocinéticas, son las asociadas al comportamiento de los principios activos en el cuerpo humano.

30

- Interacciones químico-farmacéuticas, las cuales se deben a la naturaleza física, química y fisicoquímica de las sustancias utilizadas en las formas farmacéuticas.

A continuación se describen estas interacciones.

5

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Las principales interacciones farmacocinéticas que pueden ocurrir se dan en los siguientes niveles:

10

ABSORCIÓN

La absorción de un medicamento consiste en el paso de las moléculas desde el lugar de administración hasta la circulación sanguínea, a través de una barrera biológica.

15

Existen varios mecanismos involucrados en la fisicoquímica de los medicamentos, que pueden limitar la absorción al proporcionar medicamentos en combinación, estas interacciones pueden limitar la efectividad de las combinaciones farmacéuticas, la principal de ellas es la quelación (que un fármaco atrape a otro y por lo tanto impida su absorción), así como la presencia de efectos sobre el vaciado gástrico o en la motilidad gástrica (Gibaldi, 1991).

20

DISTRIBUCIÓN

- 25 Desde el momento en que las moléculas del principio activo llegan a la corriente sanguínea, sufren un transporte pasivo hacia todas las regiones del organismo y están en condiciones de franquear otras barreras constituidas por membranas.

Dentro de los aspectos a considerar como posibilidad de interacciones en el ámbito de la distribución de fármacos, tenemos principalmente la unión a proteínas plasmáticas, ya que

30

se puede establecer una competencia entre diferentes fármacos para unirse a un mismo sitio de unión, desplazando al otro y ocasionando que se encuentren niveles libres de fármaco más altos que podrían ocasionar efectos tóxicos (Gibaldi, 1991).

5 ELIMINACIÓN

La presencia de una molécula exógena en el organismo, desencadena fenómenos que conducen a la desaparición de este factor extraño, este proceso se conoce como eliminación. En el proceso de eliminación de fármacos, también pueden existir interacciones medicamentosas; estas se pueden producir a niveles renales o metabólicos; en el caso de la excreción renal hay factores que se deben tomar en cuenta, como son modificaciones al pH urinario, competencia por los sitios transportadores de túbulos o la modificación del flujo renal (Gibaldi, 1991). En el caso de eliminación por metabolismo, la principal interacción es por inducción enzimática, inhibición enzimática o competencia por los sitios de unión, tanto en proteínas como en enzimas metabolizadoras (Gibaldi 1991).

Mientras que en el ámbito tecnológico y farmacéutico pueden suceder las siguientes interacciones (Connors, 1986):

20 INTERACCIONES QUÍMICO-FARMACÉUTICAS

INTERACCIONES FÍSICAS

Se ha demostrado que el simple contacto físico de dos sustancias puede producir variaciones en las propiedades físicas de las mismas, específicamente se han observado modificaciones al color, sabor y olor, esta situación convierte al producto en simplemente no aceptable para el consumo humano.

INTERACCIÓN QUÍMICA

Debido a su naturaleza, las sustancias químicas y en especial de los principios activos, pueden suceder varias interacciones químicas al ponerlos en contacto en la misma fase, la primera de ellas el aceleramiento de las reacciones de degradación como lo son la hidrólisis, fotólisis, oxido-reducción, solvólisis y reacciones de polimerización, una combinación de principios activos, como la de fluconazol-tinidazol, deberá realizarse buscando evitar que se presenten y/o aceleren reacciones de degradación de los activos y/o excipientes farmacéuticos.

INTERACCIÓN FISICOQUÍMICA

Las interacciones fisicoquímicas son probablemente las más preocupantes al realizar una combinación de principios activos en una forma farmacéutica, estas interacciones se manifiestan de manera más sutil y requieren de técnicas especializadas para su determinación, en general se puede producir un cambio de estructura cristalina, cambios de pH y modificaciones a la estructura química (isómeros, equilibrios ceto-enol entre otros) estos cambios pueden afectar muy seriamente el desempeño biofarmacéutico de los principios activos. En este sentido, se prefieren las formas farmacéuticas sólidas por el bajo nivel de energía libre de Gibbs (mayor estabilidad), lo que conduce a minimizar estas posibilidades.

PROBLEMAS REOLÓGICOS

La combinación de principios activos sólidos, requiere de estudios específicos, en especial es de vital importancia que se solucionen los problemas de reología de los sólidos a fin de proporcionar una mezcla homogénea, de no conseguirse lo anterior, el producto no cumpliría con los criterios farmacéuticos y las especificaciones de calidad necesarias para la comercialización del producto. En general los problemas mayores se presentan por las diferencias en el estado cristalino de los polvos (cristales o amorfos), en el tamaño de los cristales o bien por las diferencias en las concentraciones de los principios activos en la combinación, como es el caso de la combinación fluconazol-tinidazol, resulta particularmente

difícil asegurar un mezclado eficiente con polvos que tienen características muy diferentes en cristalografía, o en la relación cuantitativa de los cristales, es decir diferencias fuertes en las cantidades dosificadas.

5 JUSTIFICACIÓN DE LA INVENCION

La efectividad de la combinación fluconazol-tinidazol contra infecciones cérvico-vulvo-vaginales mixtas, encontramos es de alrededor de 90%. Lo anterior se debe a que al suministrar ambos medicamentos en una sola forma farmacéutica, se amplía el espectro de acción y no se presenta ninguna interacción medicamentosa así como tampoco se interfieren los mecanismos de eliminación, ni se modifican los perfiles farmacocinéticos, lo que se traduce en una mejor opción para el tratamiento de las infecciones cérvico-vulvo-vaginales mixtas.

15 En el ámbito químico farmacéutico, no se observan interacciones químicas, tal como lo muestra el análisis realizado por calorimetría de barrido diferencial, como se muestra en siguientes figuras:

La figura 1, corresponde al termograma de barrido diferencial (área bajo la curva de la velocidad de calentamiento en mW contra temperatura en grados centígrados) para el fluconazol.

La figura 2, corresponde al termograma de barrido diferencial (área bajo la curva de la velocidad de calentamiento en mW contra temperatura en grados centígrados) para el tinidazol.

La figura 3, corresponde al termograma de barrido diferencial (área bajo la curva de la velocidad de calentamiento en mW contra temperatura en grados centígrados) para la combinación de fluconazol-tinidazol, en las proporciones usadas.

30

No se observa diferencia significativa en la figura 3, es decir se observan solo las huellas de la combinación, por lo cual se concluye que la mezcla en las proporciones indicadas presenta la estabilidad necesaria para la obtención del producto, se observa una pequeña interacción física (3.1), que no se ha mosurado en el ámbito de cambios de olor, color o aspectos de los componentes de la combinación, esta interacción se presenta a 110 ° C., temperatura que ni el proceso ni las condiciones de almacenamiento del producto alcanzan.

Para conseguir la integración de los dos principios activos en una sola fase, es necesario combinar 2 gramos de fluconazol y 150 mg de tinidazol, sin embargo la diferencia tan alta de concentraciones, no permite un proceso homogéneo, lo cual redundaría en que el producto no cumpla con las especificaciones de calidad, este problema técnico se soluciona con una novedosa modificación en el proceso de obtención de los comprimidos, consistente en la integración en una sola fase sólida de los dos principios activos, la cual se consigue al disolver el fluconazol en la solución aglutinante, para ser posteriormente adicionado durante el proceso de granulación, esto asegura una mezcla homogénea, con todas las características de calidad necesarias para asegurar una biodisponibilidad apropiada.

De conformidad con la anterior descripción, se puede observar que tanto el amplio espectro, como la brevedad de tratamiento y la efectividad de la combinación de los principios activos, así como la seguridad de tener una forma farmacéutica con todos los criterios de calidad, son factores de gran importancia para que los pacientes se vean beneficiados con un tratamiento adecuado de estas enfermedades.

La necesidad de atacar un amplio espectro de microorganismos mediante la combinación fluconazol-tinidazol, es de utilidad social ya que se puede utilizar en núcleos de población que carecen de las condiciones técnicas o económicas y que solo cuentan con el diagnóstico médico para establecer el tratamiento y como se ha descrito en el apartado anterior, la combinación del fluconazol con tinidazol, es farmacéuticamente estable y factible y tiene un amplio espectro de actividad en infecciones cérvico-vulvo-vaginales mixtas, debidas a la presencia de microorganismos tales como: *Trychomona vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* y

59
70

Bacterias anaerobias. Así como en otros padecimientos tales como: coccidioidomicosis, histoplasmosis, criptococosis, blastomicosis, esporotricosis, amebiasis, giardiasis.

PROCESO DE ELABORACIÓN

5

El proceso de elaboración para realizar la combinación de los dos principios activos en una sola fase sólida, consiste en un método novedoso para la incorporación del fluconazol, una granulación húmeda en cual se incorpora el tinidazol y un proceso de compresión, que a continuación se describen:

10

1. Se pesan los componentes a utilizarse.
2. Se prepara la solución aglutinante, en un recipiente, adicionándose los siguientes componentes:

15

- | | |
|---|-----------------|
| a) Alcohol isopropílico. | 19.00 a 23.00 % |
| b) Se disuelve el Fluconazol. | 1.00 a 3.00 % |
| c) Se agrega agua purificada. | 26.00 a 29.00 % |
| d) Se disuelve Polividona K 30. | 00.05 a 2.05 % |
| e) Se disuelve Lauril sulfato de sodio. | 0.005 a 0.30 % |

20

Mezclándose a homogeneidad.

3. Por otro lado se tamizan a través de malla No. 40, los siguientes materiales:

25

- | | |
|------------------------------|-----------------|
| a) Tinidazol. | 31.00 a 34.00 % |
| b) Celulosa microcristalina. | 2.00 a 6.00 % |
| c) Almidón glicolato sódico. | 0.1 a 0.6 % |
| d) Crospovidona XL (PVP XL). | 0.1 a 0.4 % |

30

4. Se adicionan los materiales a un mezclador de pantalón y se procede a mezclar.

5. Granular en el equipo Glatt, la mezcla de polvos (apartado 4), con la solución aglutinante, del apartado 2.

6. Se tamiza el granulado obtenido por malla No. 16 y se adicionan:

a) Crospovidona XL (PVP XL). 0.5 a 1.5 %

b) Previamente tamizado por malla No. 40, se agrega lauril sulfato de sodio. 0.1 a 0.5 %

7. Se mezcla el granulado con los excipientes de la etapa anterior, por un periodo de 5 minutos.

8. Se tamiza por malla No. 60, el estearato de magnesio.

9. Se adiciona el estearato de magnesio, al granulado obtenido del apartado 7.

10. Se mezcla por tres minutos.

11. Se comprime el granulado, teniendo los siguientes datos:

12. Se tabletea con un peso de 650.00 mg.

13. Se analiza nuevamente el producto.

14. Se prepara el recubrimiento para las tabletas de la siguiente forma:

a) Se agrega agua purificada. 4.00 a 8.00 %

b) Opadry OYS 7322. 0.3 a 0.9 %

15. Se aplica la recubierta sobre las tabletas.

16. Se analiza el producto resultante.

5 17. Se empaqueta.

18. Obteniéndose los siguientes resultados.

Descripción	Tabletas de forma oblonga homogéneas y libres de partículas extrañas o puntos negros
Valoración Tinidazol	500 mg/650 mg 90.0 a 110.0 mg
Valoración Fluconazol	37.5 mg/650 mg 95.00 a 105.0 %
Humedad K. F.	Máximo 3.0 %
Disolución	Q= 75%/30 min
Uniformidad de dosis fluconazo	85.0 % a 115.0 % CV ≤ 6.0 %
Uniformidad de dosis Tinidazol	85.0 % a 115.0 % CV ≤ 6.0 %

10

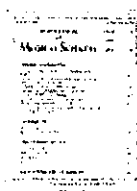
REIVINDICACIONES

Habiendo descrito la presente invención, ésta se considera una novedad, por lo que se reclama lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. La combinación farmacéutica caracterizada porque comprende los principios activos ~~fluconazol y tinidazol para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato~~ reproductor femenino.
- 5 2. La combinación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la dosis para el uso comprende un rango de entre 100 a 200 mg de fluconazol y de 2 a 4 g de tinidazol.
- 10 3. La combinación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la dosis para el uso eficiente es 150 mg de fluconazol y de 2 g de tinidazol.
4. El uso de la combinación farmacéutica en conformidad con las reivindicaciones 1 a la 3, usada para combatir infecciones cérvico-vulvo-vaginales mixtas.
- 15 5. El uso de la combinación farmacéutica, de conformidad con las reivindicaciones 1 a la 4 caracterizado porque la combinación se administra en un tratamiento de un solo día.
6. El uso de la combinación farmacéutica en conformidad con las reivindicaciones 1 a la 5 porque puede ser administrada, habiendo o no ingerido alimentos.
- 20 7. La combinación farmacéutica, en conformidad con las reivindicaciones 1 a la 6, caracterizada porque la combinación es homogénea.
- 25 8. La combinación farmacéutica, en conformidad con las reivindicaciones 1 a la 7, caracterizada porque la combinación se dosifica en una forma farmacéutica sólida oral aceptable tal que los compuestos aparecen en una sola fase.
9. El uso de una combinación farmacéutica, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones en el aparato reproductor femenino, de conformidad con las

reivindicaciones 1 a la 8 caracterizado porque la combinación se administra por vía oral en tabletas recubiertas.

10. Proceso de elaboración para la combinación del fluconazol y del tinidazol, en tabletas recubiertas, la cual consiste en los siguientes pasos: 1) se pesan los componentes a utilizarse; 2) se prepara la solución aglutinante con: Alcohol isopropílico, se disuelve el Fluconazol, se agrega agua purificada, se disuelve Polividona K 30, se disuelve Lauril sulfato de sodio, se mezcla a homogeneidad; 4) se tamizan: Tinidazol, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato sódico y Crospovidona XL; 5) se adicionan los materiales a un mezclador; 6) se granula en el equipo Glatt, la mezcla de polvos (apartado 4), con la solución aglutinante, del apartado 2; 7) se tamiza el granulado obtenido y se agrega: Crospovidona XL (PVP XL) y lauril sulfato de sodio; 8) se mezcla el granulado con los excipientes de la etapa a; 9) se tamiza por malla No. 60, el estearato de magnesio; 10) se adiciona el estearato de magnesio, al granulado obtenido del apartado 7; 11) se mezcla por tres minutos; 12) se comprime el granulado; 13) se prepara el recubrimiento para las tabletas de la siguiente forma: se agrega agua purificada y Opadry OYS 7322; 14) se aplica la recubierta sobre las tabletas; caracterizado porque en el paso 6, el fluconazol y el tinidazol se encuentran en una fase sólida, mediante la disolución en la solución aglutinante del compuesto en menor proporción, para su posterior incorporación durante la granulación húmeda.



Indian Journal of Medical Sciences

MEDKNOW PUBLICATIONS ON BEHALF OF INDIAN JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES TRUST

ISSN: 0019-5359

VOL. 57, NUM. 12, 2003, PP. 549-555

Indian Journal of Medical Sciences, Volume 57, Number 12, December 2003, pp. 549-555

CIPROFLOXACIN-TINIDAZOLE COMBINATION, FLUCONAZOLE-AZITHROMICIN-SECNIDAZOLE-KIT AND DOXYCYCLINE-METRONIDAZOLE COMBINATION THERAPY IN SYNDROMIC MANAGEMENT OF PELVIC INFLAMMATORY DISEASE: A PROSPECTIVE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

M MALHOTRA, J B SHARMA,* S BATRA,** R ARORA,*** S SHARMA****

MD Senior Research Associate; *MD, MRCOG, Associate Professor; **MD, FICOG, Director, Professor & Head; ***MD, Professor; ****MSc, Statistician*
Department of Obstetrics & Gynaecology and *Biostatistics, Maulana Azad Medical College & Associated Lok Nayak Hospital, New Delhi - 110002, India.
Correspondence: J. B. Sharma, A 1/61, Azad Apartments Sri Aurobindo Marg New Delhi - 110016 India.
E-mail: jbsharma@eth.net

Accepted Date 26-12-2003

Code Number: ms03046

ABSTRACT

Background: Pelvic inflammatory disease is a common problem faced by the gynecologists in out patient department.

Aim: The aim of the study was to evaluate the efficacy of three treatment combinations in the syndromic management of pelvic inflammatory disease in the out patient setting.

Setting design: In the medical college hospital patients presenting in gynecology out patient department were enrolled.

Material and methods: One hundred and sixty five women with diagnosis of pelvic inflammatory disease were randomized into three equal groups getting ciprofloxacin (500 mg) and tinidazole (600 mg) combination twice daily for 7 days (Group 1), a kit containing fluconazole (150 mg), azithromycin (1 gm) and secnidazole (2 gm) as one time dose (Group 2) and Doxycycline 100mg twice daily and metronidazole 200 mg thrice daily for seven days (Group 3). Severity score was determined on first visit and after 1 week and 4 weeks when patients were called for follow up. Stastical Analysis: Chi square test, Krusker Wallis test and Mann Whitney test.

Results: There was significant reduction in severity score after 1 week of treatment, which was further reduced after 4 weeks in all the three groups. Cure rate was highest in-group 1 (96%) followed by group 2 (93.5) and group 3 (91.3%) but the difference was not statistically significant. Resolution of inflammatory mass was highest in group 1. The incidence of side effects was highest and compliance was lowest in the doxycycline _metronidazole group, but the difference was not statistically significant.

Conclusion: All the three treatment combinations were found to be equally effective in the syndromic management of pelvic inflammatory disease.

KEY WORDS: Pelvic Inflammatory disease, Reproductive tract infections, Sexually transmitted disease, Syndromic approach, Genital discharge.

INTRODUCTION

The general term pelvic inflammatory disease has been used to describe infection of the uterus and fallopian tubes usually occurring following ascent of bacteria present in the cervix and presents with history of abnormal vaginal discharge, fever and adnexal tenderness requiring microbiological studies on cervical smear or diagnostic laparoscopy for the diagnosis.¹⁻³ In 2002, the Center for Disease Control (CDC) published recommendations for the treatment of pelvic inflammatory disease based on current knowledge of the etiology of pelvic inflammatory disease and of the antimicrobial activity of available antibiotic.³ The World Health Organisation (WHO) has also promulgated new treatment guidelines.⁴ Out-patient treatment of pelvic inflammatory disease with cefoxitin and doxycycline or clindamycin with amikacin or gentamicin has been used with equally good results after microbiological testing.^{5,7} Symptomatic management has been advocated in the developing countries for the management of STDs and PID using clinical algorithms based on symptoms and signs to select patients who should receive antimicrobial therapy.⁸ Syndromic management is not only more feasible in many resource poor settings than laboratory based management, but has the advantage of immediate treatment, avoidance of the costs associated with laboratory tests and assurance of treatment for those who are actually infected. ST syndrome packets have been developed to improve syndromic management of STDs in developing countries.⁹⁻¹¹ Gynecologists often prescribe combination of antibiotics of their choice from their clinical experience, which may not cover the microbiological flora adequately. There is a real need of performing prospective randomized controlled studies to see whether syndromic approach using various antibiotic combinations in general use is effective and safe in clinical setting. We conducted a prospective study to compare the safety and efficacy of the commonly used antibiotic regimens in the clinical Syndromic management of PID in our out-patient setting.

MATERIAL AND METHODS

A total of 165 patients over one year period from July 2001 to July 2002 presenting to gynecological outpatient department of our hospital with symptoms of lower abdominal pain and vaginal discharge underwent speculum and bimanual vaginal examination. Verbal informed consent was taken from all the patients and the departmental ethical committee approved the study. Only women with first episode of PID were included. Women with recurrent PID or with previous antibiotic therapy were excluded. The sample size for the study was estimated assuming the cure rate 95% for the best treatment and 85% for the other two treatments. Thus, to estimate a significant difference of 10% in the treatment efficiency between the treatments with the power of the study of 80% and chance factor to be 5%, the estimated sample size worked out to be 53 patients in each of the treatment groups. Thus it was proposed to enroll 55 patients in each arm.

A clinical diagnosis of pelvic inflammatory disease was made if there were signs of vaginal discharge, cervicitis and associated tenderness in the uterus and/or induration and tenderness in the fornices (adnexal tenderness) with or without cervical excitation pain. Using a computer generated number, all women were randomized to one of the three-treatment groups initially, and later it was a block randomization to equalize the group. Depending upon the randomization, prescription was given for the regimens. Unfortunately we could not get similar looking packs from the market so the assignment was not concealed from the investigator.

1. Group 1: 55 women were given Ciprofloxacin (500 mg) with Tinidazole (600mg) (Table Brakke, Franko India Pharma, Mumbai, India) for seven days. The treatment costs about 128 rupees (Rs. 9 per tablet).

2. Group 2: Another 55 women were given a kit containing one tablet of fluconazole (150 mg) one tablet of azithromycin (1 gm) and two tablets of secnidazole (2 gms) (Fas-3 kit Lyka, Mumbai, India). They were advised to take azithromycin on empty stomach in the morning, secnidazole with or after food and fluconazole in the evening. One kit cost about Rs. 130.

3. Group 3: 55 women were started on doxycycline 100 mg twice daily and metronidazole 200 mg thrice daily for one week. These two drugs were available in the hospital pharmacy free of cost. They cost about Rs 60 for the total cost in market.

Women were assessed at the first visit for a severity score (Modified Severity Score of Soper and Despres, 1988).⁶ The findings at the first examination and severity score were noted in the proforma filled for every patient. The patients were asked to report after one week and four weeks. Repeat gynecological examination and severity score were performed and recorded in the proforma. All women were advised to report within 3 days if there was no improvement in symptoms, any deterioration in their condition, or inability to carry on with the oral therapy when they were hospitalized.

All patients were asked to keep a record of any side effects of the drugs during the treatment. They were

informed to record any side effects like acidity, epigastric discomfort and pain, nausea, vomiting, any skin rash, pruritis, metallic taste or any other deviation from normal life. Clinical cure was defined as at least 70% reduction in the severity score, no more than mild abdominal pain and no recurrence of symptoms or signs of pelvic inflammatory disease within 4 weeks of the therapy. Treatment failure was defined as less than 20% decrease in tenderness score (Wolner Hanssen et al).⁵

Sexual partners of all patients were advised to take the same regimen as the patient and were asked to abstain from intercourse during the treatment.

Statistical Analysis

The data was tabulated and analyzed. Summary statistics such as mean, standard deviation, median and inter-quartile range were estimated. Proportions were calculated for summarizing the qualitative data. To test for the difference in the mean values with non-normal data the non-parametric test of significance such as Kruskal Wallis and Mann-Whitney test were employed. Further chi-square or Fisher exact test was applied wherever needed.

RESULTS

Out of 165 patients (55 in each group), 7 patients were lost to follow up. They were excluded from the analysis.

In group 1: one patient was lost on follow up, one patient underwent laparotomy after 5 days of starting therapy for worsening abdominal pain and was found to have a chronic ectopic pregnancy. One patient had a tubercular tuboovarian mass and had a prior history of pulmonary tuberculosis and was excluded from evaluation. Thus 52 women were left in the group.

In group 2: Four patients were lost to follow up; one patient had urinary symptoms, which were aggravated after 2 days. The patient was found to have a urinary tract infection on subsequent culture and was treated accordingly. Two patients did not take the kit due to the high cost, and were put in group 3. Thus 48 women completed the trial in group 2.

In group 3: Two patients were lost to follow up. One patient had intolerable nausea and vomiting and the medicines had to be discontinued (Patient put on Ciprofloxacin-tinidazole combination). Another patient had to be admitted in surgery emergency after 3 days of the start of therapy for appendicitis. Thus 53 women were left in-group 3.

The patients who were lost to follow up or who were found to have different pathology were not included in analysis. The characteristics of the patients are shown in Table 1. There were no significant differences in the mean age, parity, contraceptive history, number of women with inflammatory mass and the mean size of inflammatory mass in the three groups.

There was a significant reduction in the severity score after 1 week in all the three groups, which was further reduced after 4 weeks. The mean and S.D for the severity scores were 8.38 ± 1.6 , 3.4 ± 2.5 and 1.05 ± 1.1 , 8.35 ± 1.5 , 2.06 ± 2.7 and 0.8 ± 1.4 , 8.71 ± 1.9 , 3.3 ± 2.55 and 1.49 ± 2.5 respectively in the three groups at 1st visit after one week and 4 weeks ($P=0.001$). The maximum reduction in score was seen in group 2 after the first week but it was not statistically different.

The cure rate was 96% (47/49) in-group 1, 93.5% (43/46) in group 2 and 91.3% (42/46) in group 3. The difference was not statistically significant ($P=0.65$). Hence the three groups were equally effective.

The resolution of inflammatory masses in the three groups is shown in Table 1. The resolution of inflammatory masses was highest in-group 1 where 7 out of 9 (77.7%) masses resolved with the treatment. Given that the number of patients with inflammatory masses in each group was different and the cure rate for patients with mass varied, a stratified analysis of the three regimens was conducted without inflammatory masses but there was no imbalance in the randomization of this variable in the three groups.

Although all partners were advised to take the treatment only 35/52 (67.3%), 38/48 (79.2%) and 25/53 (47.1%) took it. There was no significant difference in groups 1 and 2 ($P=0.27$), but there was a borderline significant difference in group 1 versus 3 ($P=0.05$) and significant difference in group 2 versus 3 ($P=0.002$). Minor side effects were seen in 10/52 (19.2%), 6/48 (12.5%), and 16/53 (30.18%) cases respectively in the three groups and were giddiness, vertigo, bad taste, nausea, vomiting, epigastric pain and diarrhea. Rash was uncommon. The difference was not statistically significant ($P=0.09$).

The compliance rate was 94.2% (49/52) in group 1, 92% (46/48) in group 2 and 86.7% (46/53) in group 3. The compliance was lowest in the doxycycline and metronidazole combination due to side effects like metabolic taste but the difference was not statistically different ($P=0.19$).

DISCUSSION

The results of present study depict a cure rate of 96%, 93.5% and 91.3% respectively for the three different antibiotic combinations, which were statistically same. The side effects were also similar in the three groups.

The traditional approach to the diagnosis and management of a presumed pelvic inflammatory disease is through laboratory diagnosis to determine the etiological agent.⁵ Although scientific, this approach is expensive in terms of diagnostics and laboratory infrastructure maintenance, and it delays the diagnosis and treatment. Unfortunately the majority of victims of STDs live in developing countries, especially Africa and Asia, where laboratory facilities for diagnosis are not available at a health center or dispensary level. Even where laboratories do exist, quality controls to validate them are often lacking. To address these limitations, WHO developed and recommended appropriate patient management strategies based on the syndromic approach which is especially suitable for developing countries like India.¹²

The syndromic approach to STD case management is based on the identification of a relatively constant combination of symptoms and signs (Syndrome) and on knowledge of the most common causative organisms of these syndromes and their antimicrobial susceptibility. The syndromic approach not only finds application in the developing countries, but has also been widely used in the industrialized countries for the management of pelvic inflammatory disease. The advantages of such management are expedited care, treatment at the first visit, cost saving by avoiding expensive laboratory tests, increased client satisfaction and no risk of losing the patient to follow up before starting treatment. The main disadvantage is the cost of over diagnosis and over treatment when multiple antimicrobials are given to the patient with no infection and also there is a potential for developing antibiotic resistance.

Various studies have confirmed the cost effectiveness of the syndromic approach in pelvic inflammatory disease.¹³⁻¹⁵ Combination antimicrobial therapies like cefoxitin and doxycycline or gentamycin _ clindamycin have been used and found to be effective in the management of PID⁵⁻⁷ Ciprofloxacin with metronidazole or tinidazole has been found to be effective and well tolerated and treatment was successful in 97% cases.¹⁶ Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline have been used very safely and effectively in out patient treatment of mild to moderate pelvic inflammatory disease.¹⁶ Our results confirm the cost effectiveness of a Syndromic approach for suspected pelvic inflammatory disease. The ciprofloxacin and tinidazole combination was found to be more effective in resolution of inflammatory masses than the other two regimens. The incidence of side effects was higher and compliance was lower in the doxycycline and metronidazole group, but was not statistically significant. The lowest compliance rate among partners was in the doxycycline and metronidazole group, where it was statistically significant.

To conclude, Syndromic management of genital infection appears to be a cost-effective proposition in Indian communities. All three treatments were equally effective in control of pelvic inflammatory disease with statistically similar side effects in the three regimens.

REFERENCES

1. Hager WD, Eschenback DA, Spece MR, Sweet RL. Criteria for diagnosis and grading of salpingitis. *Obst Gynecol* 1983;61:113-4.
2. Jacobson L, Westrom I. Objectivized diagnosis of pelvic inflammatory disease. Diagnosis and prognostic value of routine laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:1088-92.
3. Sexually transmitted disease treatment guidelines MMWR 2002;S1/RR-6.
4. WHO Expert Committee on Venereal Disease and Trachomatosis. Treatment Recommendation. Technical Report Series 736. Sixth report. Geneva: World Health Organization; 1986. pp. 118-41.
5. Wolner-Hanssen P, Paavonen J, Kiviat N, Young M, Eschenback DA, Holmes KK. Out patient treatment of pelvic inflammatory disease using cefoxitin and doxycycline. *Obstet Gynecol* 1988;71:595-600.
6. Soper DE, Despres B. A comparison of two antibiotic regimens for treatment of pelvic inflammatory disease.

Obstet Gynecol 1988;72:7-11.

7. Walters MD, Gibbs RS. A randomized comparison of gentamicin-clindamycin and cefoxitin _ doxycycline in the treatment of acute pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol 1990;75:867-72.

8. Holmes KK. How should clinical algorithms be used for syndromic managements of cervical and vaginal infections. Clin Inf Dis 1995;21:1456-58.

9. Wilkenson D, Harrison A, Lurie M, Abdool Karim SS. STD syndrome packets: improving syndromic management of sexually transmitted diseases in developing countries. Sex Trans Dis 1999;26: 152-6.

10. Amaral E. Current approach to STD Management in women. Int J Gynaecol Obstet 1998;63:s183-9.

11. Bosu WK. Syndromic management of sexually transmitted diseases: is it rational or scientific? Trop Med Int Health 1999;4:114-9.

12. World Health Organisation. Sexually transmitted diseases: policies and principles for prevention and care. UNAIDS/97.6 Geneva UNAIDS 1997.

13. Moherdaul F, Vuylsteka B, Sizueira LF, Santos Junior MQ, Jardim ML, De Brito AM, et al. Validation of national algorithm for the diagnosis of sexually transmitted diseases in Brazil: Results for a multicentric study. Sex Trans Infect 1998;74:S38-43.

14. Latif AS. Syndromic management of sexually transmitted diseases. Part 2. The management of genital discharge. Cent Afr J Med 1998;44: 236-41.

15. Vishwanath S, Talwar V, Prasad R. Syndromic management of vaginal discharge among women in a reproductive health clinic in India. Sex Transm Inf 2000;786:303-6.

16. Arredondo JL, Diaz V, Gaitan H, Maradicgne E. Oral clindamycin and ciprofloxacin vesus intramuscular ceftriaxone and oral Doxycycline in the treatment of mild to moderate pelvic inflammatory disease in out patients. Clin Inf Dis 1997; 24:170-8.

Copyright 2003 - Indian Journal of Medical Sciences:

THE FOLLOWING IMAGES RELATED TO THIS DOCUMENT ARE AVAILABLE:

PHOTO IMAGES

[ms03046t1.jpg]

HOME RESOURCES MAILING LIST EMAIL BIOLINE

© Bioline International. 1989 - 2004. Site last up-dated on 07-Mar-2005.

Table 1: Characteristics of Patients and follow up results

	Group I (n=52)	Group I (n=48)	Group III (n=53)	P value	Significance
Mean Age (Years)	25.6 (3.9)	25.8 (3.2)	25.5 (4.9)	0.93	NS
Range	20-39	18-36	18-42		
Mean Parity	1.6 (0.9)	1.6 (0.8)	1.9 (1.1)	0.18	NS
Range	0-4	0-4	0-5		
Median	25	25	21		
* Q1,Q3	23,27.5	22,28	18,24		
No. of patients with infl. Mass	9 (17.3%)	5 (10.4%)	7 (13.2%)	0.60	NS
Masses resolved	7(77.7%)	2(40%)	3(42.8%)		
Contraception					
None	38	29	34	0.39	NS
IUCD	5	6	2	0.27	NS
OC Pills	3	5	4	0.57	NS
Sterilization	3	5	6	0.68	NS
Barrier	3	3	7	0.31	NS
Current IUCD Use	3	4	2	0.62	NS
H/o Previous PID	2	3	5	0.51	NS

*Q1 - First Quartile, Q3 - Third Quartile, NS - nonsignificant

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) **EP 1 712 229 A1**

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION
published in accordance with Art. 158(3) EPC

- (43) Date of publication:
18.10.2006 Bulletin 2006/42

(21) Application number: 04808700.1

(22) Date of filing: 17.12.2004
- (51) Int Cl.:
A61K 31/4196^(2006.01) A61K 31/4168^(2006.01)
A61P 31/10^(2006.01) A61P 33/04^(2006.01)

(86) International application number:
PCT/MX2004/000094

(87) International publication number:
WO 2005/070421 (04.08.2005 Gazette 2005/31)

(84) Designated Contracting States: DE ES FR GB IT (30) Priority: 22.01.2004 US 762616 (71) Applicant: Alparis S.A. de C.V. Col Chapultepec Morales, D.F., 11570 (MX) (72) Inventors: • HERNANDEZ RAMIREZ, Luisa Nezahualcoyotl, Edo. de México, 11560 (MX)	• ARZOLA PANIAGUA, Angélica Col. San Jeronimo Lidice, D.F., 10200 (MX) • GARCIA SALGADO LOPEZ, Raul E. Tlalnepantla, Edo. de México, 54020 (MX) • POOT LOPEZ, Fernando Colonial Iztapalapa, D.F., 09270 (MX) (74) Representative: Daniels, Jeffrey Nicholas et al Page White & Farrer 54 Doughty Street London WC1N 2LS (GB)
--	--

(54)

FLUCONAZOLE-TINIDAZOLE COMBINATION FOR THE TREATMENT OF VAGINAL INFECTIONS, COMPOSITION THEREOF AND PREPARATION AND USE OF SAME

- (57) The present invention refers to a composition and a treatment for mixed infectious diseases in the human reproductive system, wherein the composition is an association of compounds containing fluconazole and tinidazole. The composition being associated in doses

lower than those currently in use. The combination has proven to be highly efficacious and shown a good degree of tolerance.

Description

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention is related to the treatment of infectious diseases in the female reproductive system and more particularly to the use of an association of compounds comprising fluconazole and tinidazole associated in doses lower to those usually administered therapeutically. This combination has proven to be highly effective and well tolerated.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] In medical practice vaginal infections are a common health hazard, since up to 95% of the patients go to the doctor due to vaginal flow. In primary health services, these infections affecting teenagers are found to be among the three topmost reasons for the visit, their incidence being much higher among the sexually active, although it has also been found among the girls who are not.

[0003] Normal vaginal secretions are inodorous, clear, viscous, with a pH below 4.5, contain no necrophilia and do not flow during an examination with a speculum.

[0004] Among the factors favorable to vaginal infections we have poor genital-anal hygiene, a new sex partner or several of them, bathing in pools or tubs, pregnancy, diabetes, parasitic infections urinary or fecal incontinence, stress, congenital malformation, frequent use of antibiotics, hormones, contraceptive preparations to be used orally or topically and vaginal, immune system deficiency, tight clothes, nylon underwear, using non-hygienic vaginal elements used for the application of products and so forth.

[0005] The most frequent vaginal infections are shown in the table below.

Clinical Framework	Etiological Agent
Scarce whitish flow, pH < 4,5	<i>Candida albicans</i>
Vulva itch and/or irritation, erythema, profuse yellow flow, pH>5	<i>Trichomona vaginalis</i>
Vulva itch, malodorous white-grayish flow, pH > 4,5	<i>Gardnerella vaginalis (Haemophilus vaginalis)</i>
A smell of amines	Anaerobes (peptostreptococcus bacteria, porphyromons) after the addition of potassium hydroxide <i>Mobiluncus spp</i>
10%* presence of guide cells	<i>Mycoplasma hominis (Amsel's criteria)</i>
Abnormal flow, post-coital bleeding	<i>Chlamydia trachomatis</i>

[0006] Vaginal infection or vaginal flow syndrome is an infectious process characterized by one or more of the following symptoms: flow, vulva itch, burning, irritation, dysuria, dyspareunia and vaginal malodor; a microorganism is often to be found during vaginal infection, which originates mixed vaginal infections.

[0007] Vulvovaginitis, vulvitis and vaginitis are terms usually related to a swelling of the vagina or vulva, frequently caused by fungi, bacteria and parasites. By vulvovaginitis we understand the anomalous and irritating flow of secretion, whether malodorous or not, which produces local discomfort (itching or burning sensation) and which can be accompanied by dysuria and/or dyspareunia. Vulvovaginitis is the most frequent gynecological problem leading to a first visit to the doctor. 90% of females showing symptoms suffer from a bacteria sort of infection vaginal infection (mostly Gardnerellas), candidiasis or *Trichomonas*. The remaining 10% show a different set of symptoms: ETS, vaginal atrophy, allergies and chemically induced irritation. Candidiasic vulvovaginitis (VVC) is the most common cause of vaginitis in Europe. About 85-90% of the cases are due to *Candida Albicans*. The initial treatment makes use of topical agents.

[0008] Initial treatment make use of topical agents such as creams, vaginal tablets, and ovules for periods from 7 to 10 days, with the ovules and creams a recovery rate of no more than 75% percent is achieved. Due to the high level of discomfort for the patient, presence of side effects and to the long time period of the treatment, other options for the treatment of vaginal infections have been sought, such as the use of systemic treatments and even the shortening of the period of the treatment itself. Some treatments may include the use of clotrimazole, miconazole, fenticonazole and nistatine. In the case of severe infections, recurrent ones or intolerance to vaginal application, the use of 400 mg a day of ketoconazole for 5 days or 200 mg of itraconazole for 3 days or 400 mg one day or 150 mg of fluconazole for one day is recommended. Drugs 49(6) 984-1006, 1995.

EP 1 712 229 A1

[0009] In the case of highly severe or chronic infections (4 or more episodes a year) an oral treatment is used and, to avoid a recurrence, 100 mg of ketoconazole a day is used during 6 months, a vaginal ovule of cotrimazol a month in the pre-menstrual stage during 6 months, or 200 mg of itraconazole taken orally for 3 days during 6 cycles. Bulletin 15 November 2002 Farmacoepidemiologia.

[0010] Bacteria induced vaginitis represents an alteration of the vaginal flora characterized by a decrease in the concentration of hydrogen peroxide produced by the lactobacilli and an increase in the prevalence of *Gardnerella vaginalis*, and negative gram anaerobes which bring about the onset of malodorous flow without showing any signs of vulvo vaginal swelling. In bacteria induced vaginitis most of the lactobacilli disappear, vaginal pH increases and a pathogenic proliferation of other anaerobes bacteria is found. There are four bacteria associated to bacteria induced vaginitis: *Gardnerella vaginalis*, a facultative, fermentative anaerobes present in 40% of the average female, and the most commonly associated to this pathological condition (95%); *Mobiluncus*, *Mycoplasma hominis* as examples of negative gram anaerobes, and *Peptostreptococcus*. By oral via the preferred treatment is metronidazole: 50 mg taken orally, every 12 hours for 7 days. As alternative paths 2 g of metronidazole in an only dose or 300 mg of clindamycin taken orally twice a day for a week are used.

[0011] Vulvovaginitis due to *Trichomona* is a process caused by mobile protozoa, flagellate and anaerobic called *Trichomona vaginalis* and is acquired due to sexual intercourse. It is one of the main causes of vaginal infections. Fifty per cent of the patients (both male and female) are non symptomatic at the moment of the diagnoses. A third of them will develop the symptoms in the following 6 months if not treated. The most recommended pattern for the treatment is to take 2 grams of metronidazole in an only dose, whether male or female. By means of this therapeutic regime, and if also the sexual partner is involved, up to 85% of efficacy can be reached. In the event of therapeutic failure, an alternative regime of 500 mg metronidazole every 12 hours for 7 days can be prescribed. Should the infections be resistant, either tinidazole or furazolidone will be used.

[0012] Taking into account that in the same woman several clinical variations may coexist and that the presence of a particular form of etiological agent cannot be fully determined by a gynecologic exam, the treatment should be approached as syndromes; concentrating on the most common infections associated to the vaginal flow syndrome: trichomoniasis, candidiasis and bacterial vaginosis as in those cases the infection is mixed.

[0013] The following table shows a resume of the most commonly prescribed treatments:

Table 1

Candidiasis	Trichomoniasis
-Isoconazole, 1%, vaginal cream, 7 to 14 days.	-Metronidazole, 250 mg, orally, 3 x day, 7 days
-Miconazole, cream or ovules, 7 days	-Metronidazole, 2.0 g, orally, one dose
-Tioconazole 6.5%, topical, one dose	-Tinidazole, 2.0 g oral, one dose
-Terconazole, cream at 0.8%, 7 days	-Secnidazole 2.0g, oral, one dose
-Fluconazole 150 mg oral, one day	-Miconazole + Tinidazole associated, vaginal cream, 7 days
Itraconazole 400 mg-1 day or 200 mg, 3 days	
Ketoconazole 200 mg, 2 tablets, oral, 5 days	
Gardnerella	Neisserial Chlamydia
-Metronidazole, 500 mg.	-Ceftriaxone 250 mg, IM one dose
oral, twice a day, 7 days	
-Tinidazole 2.0g, oral, one dose	-Azithromycin 1.0 oral, one dose
Clindamycin 30 mg oral, 2 a day, 7 days	-Doxociline 100 mg oral, 2 a day, 7 days
Clindamycin 2% vaginal cream 3 to 7 days	-Ofloxacin 300 mg oral 2 a day, 7 days
	-Eritromicin stearate 500 mg oral 4 times a day, 7 days

[0014] In the state of the art there are several published works where reducing the length of the treatment is being sought

[0015] US patents Nos. 6,416,779, 5,120,735, 6,705,270, 6,440,949 y 5,840,744 describe a variety of compositions, methods and treatments for administering intra or trans-vaginal doses of a pharmaceutical agent to the vaginal canal, even when it is important to point out that this vaginal application would not been accepted by the patient.

[0016] In the art, it is well-known that the active agents with pharmaceutical qualities for use in vaginal infection

EP 1 712 229 A1

treatments include a fungicidal treatment. It has been difficult to obtain an optimal and effective potential in these compounds. In the practice, it has been found that when gel, foam, cream, ova and tablets, are used, they exhibit low bioadherence to the walls of the vagina. It is believed that this occurs because its mixability to water and/or because of the loss of its physical stability to 37°C (corporal temperature). Concluding that these compounds show a limited effectiveness.

[0017] In the US patent No. 5.536.743, a compound containing buffered metronidazole is described. Nevertheless, this compound only treats bacterial vaginosis, metronidazole is only effective against bacteria and not against fungi.

[0018] In patent applications 2003017207 and 2003064103, a compound containing a mycotic agent of azole and a buffered active compound, as well as a pharmaceutically acceptable vehicle are described. The pH maintenance of the compounds of this invention is described as of vital importance in the invention, which must be maintained preferably between approximately 2.5 and 5.5.

[0019] The buffering system is selected from the group consisting of gluconodeltactone, acetic acid, fumaric acid, lactic acid, citrus acid, propionic acid, maleic acid, etc.

[0020] Mexican patent MX 188,752, wherein a therapeutic method for the treatment of vaginal infections is described and which includes using a combination of itraconazole-secnidazole. The treatment described in the patent mentioned above is quite lengthy and demands taking 12 doses during the treatment for 3 days, which makes the fulfillment of the treatment by the patient questionable. Recovery is estimated at 77.77%.

[0021] In the patent application No. 02/07641, a codependent application to the present one, a fluconazole-and tinidazole pharmaceutical combination is described, its main feature being that the doses used are 150 mg fluconazole and 2g tinidazole for the treatment of infectious diseases in the female reproductive system.

[0022] In the present invention, quite surprisingly, the association of fluconazole and tinidazole in lower doses to those known, and administered in only one day of treatment in one or two events, was discovered to improve in all aspects over the known treatments for mixed infections in the human reproductive system- a feature that represents an edge over other lengthier treatments as it ensures that the patient will follow the treatment much more closely.

[0023] Contrary to expectations, diminishing significantly the dose did not affect the effectiveness of the fluconazole-tinidazole association, which held, therefore abating the secondary effects of these substances while keeping their effectiveness.

[0024] Another advantage the treatment has is that it is very useful for the medical personnel and communities that, due to various factors, can only access to a clinical diagnostic.

[0025] A further advantage is the higher possibility of therapeutic success, allowing for a quick lessening of the symptoms, with a good level of tolerance and acceptance from the part of the patient.

Objectives of the Invention

[0026] One of the objects of the present invention is to provide effective relief from mixed infections in the human reproductive apparatus by means of the use of a fluconazole-tinidazole association in lower doses than those already described in the state-of-the-art.

[0027] Another object is to cure this kind of infection quickly and efficaciously.

[0028] Still another objective of the present invention is to have the patients' total acceptance since it is an only dose.

[0029] A further objective is to avoid the patient abandoning the treatment as it takes only one day.

[0030] An additional aim is to prevent the development of complications in the upper genital tract.

[0031] And, still a further aim is to provide a compound using the fluconazole-tinidazole association for the treatment of infectious diseases in the human reproductive system, which will improve over the traditionally known treatments.

Detailed description of the invention

[0032] The present invention is related to the treatment of infectious diseases in the human reproductive system, masculine and feminine by means of the use of a composition which consists of an association of two chemical substances: fluconazole and tinidazole, used in lower doses to those known. Such a combination has proven to be highly efficacious.

[0033] The composition of the present invention is administered in one and up to two events, which represents a really important advantage over longer treatments since the patients' acceptance is higher. This, in turn, ensures the patients' following the treatment to its completion.

[0034] Fluconazole is a triasolic-derived substance with a wide antimycotic effect; its fusion point is between 138 and 140°C. Its molecular polarity allows for a systemic action both when it is taken orally or parenterally.

[0035] Insofar as the pharmacokinetics of fluconazole, this substance is well absorbed, showing total bioavailability of over 90% and, in general, is not affected by medication that modifies the gastrointestinal pH. Neither is its absorbance affected by food ingestion. Furthermore, it distributes itself all over the organism. Due to a low union with plasmatic proteins, the vagina has shown a very smooth distribution of this medication, as the relationship between plasma and

EP 1 712 229 A1

the vaginal tissue after oral administration is of 0.94 to 1.1, (which indicates that the concentrations are practically similar) while in vaginal flow, the relationship is 0.5 to 1.0 in respect to plasma and it has proven to be highly effective in the treatment of vaginal candidiasis. In an epidemiological survey, conducted in 1,017 patients suffering from vaginal candidiasis and who were given one dose of 150 mg, fluconazole was well received and effective in 91% of the patients.

The appearance of adverse side effects was less than 1%.

[0036] Its widespread distribution both in the body tissues and liquids, as well as its 25 to 30 hours life span may account for its effectiveness, both in the short and in the long run. Its prolonged elimination life also contributes to its efficacy.

[0037] Tinidazole is a 5-nitroimidazole derivate with selective activity against anaerobes bacteria and protozoan. Tinidazole is totally absorbed orally and spreads throughout the organism. It has a low attachment to proteins, it being 12%. The active mechanism is similar to that of nitroimidazole derivatives that produce a bactericidal effect by means of forming toxic metabolites, which brings about the rupture of DNA. The same as other antibiotics that inhibit protein synthesis or affect nucleic acids, nitroimidazole has a post antibiotic effect. Clinical research has shown that tinidazole is effective in the treatment of respiratory infections, intra-abdominal sepsis, amoeba infection, giardiasis and gynecological infections produced by *Trichomona vaginalis*. In the treatment of Bacterial Vaginosis, to which *Gardnerella vaginalis* is often associated, using an only doses of 2 g tinidazole, yielded a curative rate of 92%, and other researchers using the same amount in a two-day scheme have reported rates of 51%.

[0038] Secnidazole is endowed with an anti-parasitical activity and acts against *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomona vaginalis* and *Gardnerella vaginalis*. After the oral administration of one 2 g dose of secnidazole, the highest seric rates are obtained on the third hour. Average plasmatic life is of about 25 hours. Elimination, essentially urinary, is slow (50% of the doses taken is excreted in 120 hours).

[0039] The present composition which comprises an association of two chemical products, as the active principle, in lower doses to the ones commonly known for the treatment of vaginal infections by its activity spectrum, allows for the treatment both of the vaginitis caused by *Candida sp* and *Trichomona vaginalis*, as the one caused by *Gardnerella* and anaerobes bacteria.

[0040] Due to the proportions used in the new fluconazole-tinidazole composition, a similar or higher inhibition of the microorganisms which cause mixed vaginal infections as regards the conventional treatments and the dose usually known are obtained.

[0041] In the present invention, the composition comprises a fluconazole-tinidazole combination. The weight relationship is from 50 to less than 150 mg of fluconazole and from 1000 to less than 2000 mg of tinidazole. In a preferred embodiment the weight proportion is 112.5 fluconazole to 1500 mg tinidazole. These last values mean diminishing fluconazol from 150 mg to 112.5 mg, that is, 25% less and from 2000 mg to 1500 mg, that is, a 25% lower dose than that reported in the published works.

[0042] A skilled in the art could expect nothing but a lowering of the therapeutic effect of the medication when the dose is lowered in the amount mentioned, which, as will be shown, does not happen.

[0043] The pharmaceutical composition for the treatment of vaginal infections in the present invention; is better taken orally in a wide variety of pharmacy presentations such as Capsules, tablets, pills, effervescent tablets and sublingual tablets, not being limitative in any of them.

[0044] In a preferred, but not limitative fashion, the tablets used for the treatment of mixed vaginal infections comprise the fluconazole-tinidazole association in a dose lower to those therapeutically known to date and at least one pharmaceutically acceptable vehicle. Secnidazole is considered to be an alternative ingredient to tinidazole.

[0045] Among the pharmaceutically acceptable vehicles we can count, not limiting ourselves to silicon oxide, varieties of glycolate, crospovidone, sodium PVP lauril sulfate, magnesium stearate, isopropyl alcohol.

[0046] As regards the preparation of the capsules or tablets for the treatment of mixed vaginal infections, they require an unconventional manufacturing process, given the unusual fluconazole-tinidazole proportion. In order to obtain an excellent uniformity in the product, the process must be controlled. The integration of the fluconazole-tinidazole substances is carried out by making an agglutinating solution, including the chemical product in a lower proportion and that subsequently is used as the granulating solution, wherein the substance with the lower proportion is fluconazole; tinidazole as well as the other components are mixed in a fluid bed to which the agglutinating solution is added to obtain the granular form. The steps subsequent to this one, are the ones commonly used in the making of tablets: drying, grinding and compressing.

[0047] The following examples are meant to illustrate this invention, the same not being limitative.

Examples of composition

Example 1

[0048] A pharmaceutical composition including a fluconazole-ticonazole association in the form of tablets is prepared

EP 1 712 229 A1

according to the following composition:

Ingredient	Quantity
Tinidazole	500 mg
Fluconazole	37.5 mg
Microcrystalline Cellulose 101	60.50 mg
Sodium glycolate of starch	6.50 mg
Crospovidone	16.25 mg
Lauril sodium sulfate	6.50 mg
Polyvinylpyrrolidone K-30	19.5 mg
Magnesium stearate	3.25 mg
White Opadry YS 7322	10.5 mg
Total	660.5 mg

Example 2

[0049] A pharmaceutical composition including a fluconazole-ticonazole association in the form of tablets is prepared according to the following composition:

Ingredient	Quantity
Tinidazole	750 mg
Fluconazole	56.25 mg
Microcrystalline Cellulose 101	90.75 mg
Sodium glycolate of starch	9.75 mg
Crospovidone	24.37 mg
Lauril sodium sulfate	9.75 mg
Polyvinylpyrrolidone K-30	29.25 mg
Magnesium stearate	4.87 mg
White Opadry YS 7322	15.75 mg
Total	990.74 mg

Example 3

[0050] A pharmaceutical composition including a fluconazole-ticonazole association in the form of tablet is prepared according to the following composition:

Ingredient	Quantity
Tinidazole	1500 mg
Fluconazole	112.5 mg
Microcrystalline Cellulose 101	181.5 mg
Sodium glycolate of starch	18.15 mg
Crospovidone	48.75 mg
Lauril sodium sulfate	19.5 mg
Polyvinylpyrrolidone K-30	58.5 mg

EP 1 712 229 A1

(continued)

Ingredient	Quantity
Magnesium stearate	9.75 mg
White Opadry YS 7322	31.5 mg
Total	1981.5 mg

Example 4

[0051] A pharmaceutical composition including a fluconazole-Secnidazole association in the form of tablets is prepared according to the following composition:

Ingredient	Quantity
Secnidazole	500 mg
Fluconazole	37.5 mg
Microcrystalline Cellulose 101	60.50 mg
Sodium glycolate of starch	6.50 mg
Crospovidone	16.25 mg
Lauril sodium sulfate	6.50 mg
Polyvinylpyrrolidone K-30	19.5 mg
Magnesium stearate	3.25 mg
White Opadry YS 7322	10.5 mg
Total	660.5 mg

Pharmacological examples

[0052] A longitudinal study, comparative with a simple random assignation was conducted. The study included 42 females over 18 years old, not pregnant, who showed signs of vaginal infections.

[0053] The patients were divided into two groups; Group 1 was given one 150 mg dose of fluconazole and a 2 g tinidazole (standard dose), which is that reported in the co-pendant application of the present application. Group 2 was given a 112.5 mg fluconazole 1500 mg tinidazole association; it was the second group, representing the preferred dose in the present application, an evidently lower dose than the one of the state of the art, yielded surprising results. The medication was given to both groups on two events during one day.

[0054] All the patients submitted to a gynecological exploration in order to determine the characteristics of vaginal discharge and the accompanying symptoms were recorded. A pre and post treatment vaginal culture was conducted. The patients were asked to refrain from sexual intercourse in the interval between the taking of the vaginal cultures.

[0055] The initial symptoms evaluated were: odor, itching, vulva irritation, dyspareunia and vaginal secretion, which decreased significantly after the treatment.

[0056] The results of the initial culture are shown in the following table:

Infection	No of cases
<i>Gardnerella vaginalis</i>	29
<i>Gardnerella</i> and <i>Actinomyces</i>	1
<i>Gardnerella</i> and <i>Candida</i>	3
<i>Gardnerella</i> and <i>Micrococcus</i>	1
Bacterial Vaginosis	2
<i>B. Vaginosis</i> and yeast	1

(continued)

Infection	No of cases
<i>B. Vaginosis</i> and <i>Proteus</i>	1
<i>B. Vaginosis</i> and <i>Micrococcus</i>	1
<i>B. Vaginosis</i> and <i>E. Coli</i>	1
<i>Trichomona vaginalis</i>	1
<i>Trichomona V. +Gardnerella+E. coli</i>	1
Total number of cases	42

[0057] The response to the treatment was as follows:

In the group which was given the standard dose, microbiological eradication was of 82%, while in the group that took the lower dose (i.e. the dose of present application) eradication was of 80%, which showed that, statistically, there is no significant difference between both groups as are shown in the table 2.

Table 2- Comparing efficacy of treatments:

Eradicating germs sensitive to Tx	Treatments			P. value
	Inventive dose	Standard dose	Total	
Yes	16 (80%)	18 (82%)	34	0.8690
No	4 (20%)	4 (18%)	8	
Total	20 (100%)	22 (100%)	42	

[0058] As regards adverse effects, only one patient reported to having suffered dizziness and 3 complained from epigastralgia, all of which were temporary.

[0059] The fuconazole-tinidazole combination showed to be effective in the treatment of the most commonly found germs in clinical practice of infections in the reproductive system, both in the standard and in the low dose, the adverse effects not having been regarded as important. This is because the minimum inhibiting concentrations of this composition makes it possible to reach an eradication percentage similar to the eradication percentages already usually obtained by 150 mg fluconazole and 2.0 g tinidazole

[0060] With the present invention it was unexpectedly found that, in doses lower to those already known of the fluconazole-tinidazole chemical compounds, the same therapeutic effects were achieved but with fewer adverse effects.

[0061] It is believed that Applicant's invention includes many other embodiments which are not herein specifically described accordingly this disclosure should not be read as being limited to the foregoing examples or

preferred embodiments.

Claims

1. A pharmaceutical association based in tinidazole and fluconazole and/or an esteroisomer or an acceptable ester-eoisomeric mixture thereof, comprising from 50 mg to less than 150 mg of fluconazole and from 1000 to less than 2000 mg of tinidazole.
2. A pharmaceutical association based on secnidazole and fluconazole and/or an estereoisomer or an estereoisomeric mixture thereof, comprising from 50 to less than 150 mg of fluconazole and from 1000 mg to less than 2000 mg of secnidazole.
3. The use of the pharmaceutical association of claim 1, for the preparation of a medicine useful in the treatment of infectious diseases in human reproductive apparatus.

EP 1 712 229 A1

4. The use of the pharmaceutical association of claim 2, for the preparation of a medicine useful in the treatment of infectious diseases in the human reproductive apparatus.
- 5 5. The use in accordance with claim 3, wherein the composition comprises about 112.5 mg of fluconazole and about 1.5 g of tinidazole.
6. The use in accordance with claim 4, wherein the composition comprises about 112.5 mg of fluconazole and about 1.5 g of secnidazole.
- 10 7. A homogenous pharmaceutical composition to be administered as single oral dose, useful in the treatment of mixed infections of the human reproductive apparatus wherein the composition comprises pharmaceutically acceptable carriers and $6\% \pm 2\%$ by weight of fluconazole based in the total weight of the composition, preferably 5.6%.
- 15 8. The composition in accordance with claim 7, wherein further comprises $75\% \pm 20\%$ by weight of tinidazole based in the total weight of the composition, preferably 75%.
9. The composition in accordance with claim 7, wherein further comprises $75\% \pm 20\%$ by weight of secnidazole based in the total weight of the composition, preferably 75%.
- 20 10. The composition in accordance with claim 7, wherein comprises about 5.6% by weight of fluconazole and about 75% by weight of tinidazole based in the total weight of the composition.
11. The composition in accordance with claim 7, wherein comprises about 5.6% by weight of fluconazole and about 75% by weight of secnidazole based in the total weight of the composition.
- 25 12. The composition in accordance with any of claims 7-11, wherein the mixed infections have been caused by *Gardnerella vaginalis*, *Actinomyces*, *Candida*, *Micrococcus*, yeast, *Proteus*, *E. Coli*, *Trichomona vaginalis* and *Trichomona V.*, and microorganisms present in vaginitis and vaginosis diseases.
- 30 13. The composition in accordance with claim 12, wherein the composition is administered in tablet form.
14. The composition in accordance with claim 13, wherein pharmaceutically acceptable vehicles comprise microcrystalline cellulose, sodium glycolate of starch, crospovidone, lauril sodium sulfate, polyvinylpyrrolidone, magnesium stearate and white opadry.
- 35 15. A method for the treatment of mixed infectious diseases in the human reproductive apparatus, comprising administering the composition of claim 7 to a patient suffering of said diseases.
- 40 16. The method for the treatment of mixed infectious diseases in accordance with claim 15, wherein the composition comprises about 112.5 mg of fluconazole and about 1.5 g of tinidazole.
17. The method for the treatment of mixed infectious diseases in accordance with claim 15, wherein the composition comprises about 112.5 mg of fluconazole and about 1.5 g of secnidazole.
- 45 18. The method for the treatment of mixed infectious diseases in accordance with any of claims 15-17, wherein the mixed infections have been caused by *Gardnerella vaginalis*, *Actinomyces*, *Candida*, *Micrococcus*, yeast, *Proteus*, *E. coli*, *Trichomona vaginalis* and *Trichomona V.*, and microorganisms present in vaginitis and vaginosis diseases.
- 50 19. The method in accordance with claim 18, wherein the composition is administrable in tablet form.
20. The method in accordance with claim 19, wherein the composition is administrable in a single dose and a single day.

93
94

EP 1 712 229 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ MX 2004/000094

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7 A61K31/4196, 31/4168, A61P31/10, 33/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7 A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CIBEPAT, EPODOC, WPI, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	MX 2002007641 (ALPARIS SA DE C.V) 30.04.2004, claims.	1, 3, 4, 7, 8, 10, 12-14, 15, 18-20.
A	MX 9502663 (JANSSEN FARMACEUTICA S. A DE C.V) 31.12.1996 (abstract). (online) (retrieved on 14.03.2005). Retrieved from: Latipat Database.	1-20.
A	MALHOLTRA, M. ET AL: "Ciprofloxacin-tinidazol combination, fluconazole-azithromycin-secnidazole-kit and doxycycline-metronidazole combination therapy in syndromic management of pelvic inflammatory disease: a prospective randomized controlled trial". Indian Journal of Medical Sciences, 2003, vol. 57, n° 12, pages 549-555. ISSN 0019-5359.	1, 2, 7-14.
A	US 2001046478 A (BOHN ET AL) 29.11.2001, examples, claims 1-5.	1, 2, 7-14.
A	WO 0195723 A (SSL INTERNATIONAL PLC) 20.12.2001, the whole document.	1-20
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
14 March 2005 (14.03.05)		19 April 2005 (19.04.05)
Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O.		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

94
95

EP 1 712 229 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ MX 2004/000094

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☒ Claims Nos.: 15-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 15-20 relate to a method for treatment of the human or animal body by therapy.
The search was carried out taking into consideration the possible effects of the composition.
- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

95
96

EP 1 712 229 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/ MX 2004/000094

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2001046478 A1	29.11.2001	WO 0166145 A1 CA 2402267 A1 DE 10011081 A1 AU 4648401 A NO 20024271 A CZ 20023001 A3 MX P EP 1267932 A1 EP 20010919354 ZA 200207213 A SK 12762002 A3 CN 1416353 A US 2003086881 A1 BR 0108981 A HU 0300135 A2 JP 2003525910 T EE 200200482 A AT 259660 T DE 50101510 D DK 1267932 T ES 2211792 T PT 1267932 T NZ 521226 A SI 1267932 T PL 359705 A1 HR 20020731 A2	13.09.2001 13.09.2001 13.09.2001 17.09.2001 18.10.2002 13.11.2002 09.12.2002 02.01.2003 28.02.2001 26.02.2003 01.04.2003 07.05.2003 08.05.2003 03.06.2003 28.06.2003 02.09.2003 16.02.2004 15.03.2004 25.03.2004 01.06.2004 16.07.2004 30.07.2004 27.08.2004 31.08.2004 06.09.2004 31.12.2004
WO 0195723 A1	20.12.2001	AU 6411001 A	24.12.2001 24.12.2001

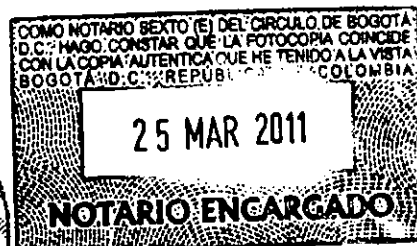
Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)



NOTARÍA 103

ARMANDO GÁLVEZ PÉREZ ARAGÓN

TESTIMONIO QUE CONTIENE:



ARMANDO GÁLVEZ PÉREZ ARAGÓN

NOTARÍA 103

MÉXICO, D.F.



CFL/mem/CFL.

--- LIBRO NUMERO CUATRO MIL CUATROCIENTOS NOVENTA. ---

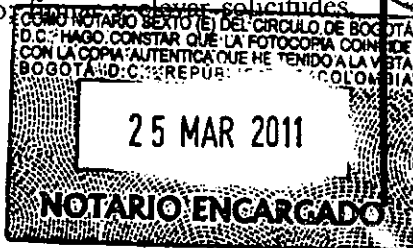
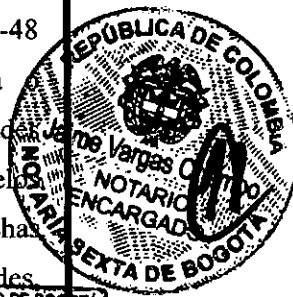
--- INSTRUMENTO NUMERO CIENTO VEINTISIETE MIL SEISCIENTOS CINCUENTA Y CUATRO. ---

--- EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL, siendo el día veintiocho de octubre del año dos mil ocho, ante mí, Licenciado **ARMANDO GALVEZ PEREZ ARAGON**, Titular de la Notaría Pública Número Ciento Tres del Distrito Federal y Notario del Patrimonio Inmobiliario Federal, hago constar: ---

--- **EL PODER ESPECIAL** que otorga "**LABORATORIOS SENOSIAIN**", **SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE**, representado en este acto por el señor Químico **JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR**, en favor de los señores **FERNANDO TRIANA, LAURA MICHELSEN, JUAN CARLOS URIBE y JUAN PABLO TRIANA**, para que lo ejerciten conjunta, separada o alternativamente, al tenor de la siguiente: ---

----- C L A U S U L A -----

--- **UNICA.- "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes de los Estados Unidos Mexicanos, domiciliada en Andrés Bello cuarenta y cinco guión diez, Colonia Chapultepec Polanco, Distrito Federal once mil quinientos sesenta, Estados Unidos Mexicanos, y representado por el señor Químico **JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR**, **OTORGA** en favor de los señores **FERNANDO TRIANA**, "tpa." número "45.265 c.c." número "79.154.036"; **LAURA MICHELSEN**, "tpa." número "67.897 c.c." número "39.783.287"; **JUAN CARLOS URIBE**, "tpa." número "54.493 c.c." número "79.159.313" y **JUAN PABLO TRIANA**, "tpa. 63.077 c.c." número "79.487.222"; domiciliados en la Calle noventa y tres "B" número "12-48 (204)", Bogotá, "D.C.", Colombia, para que lo ejerciten conjunta, separada alternativamente, **PODER ESPECIAL** para solicitar ante las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, el pedido de patentes de invención, diseños y modelos industriales y modelos de utilidad, a cuyo efecto les facultan para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado: ---



declaraciones, y reclamos, formular descripciones, enmiendas, oposiciones; abonar todos los impuestos y tasas, recibir documentos y valores dando el descargo correspondiente, llenar cualesquiera otros requisitos y adoptar todas las medidas que creyeren apropiadas al resguardo de los intereses de la Sociedad Poderdante, incluyendo contestar oposiciones y apelar en sede administrativa, junto con todas las demás facultades que resulten necesarias. -----

--- **YO, EL NOTARIO, HAGO CONSTAR BAJO MI FE:** -----

--- I.- Que me identifiqué ante el compareciente con credencial expedida por el Gobierno del Distrito Federal, en donde se me acredita como Notario Público Número Ciento Tres del Distrito Federal. -----

--- II.- Que conozco personalmente al compareciente y lo conceptúo capacitado legalmente para la celebración de este acto. -----

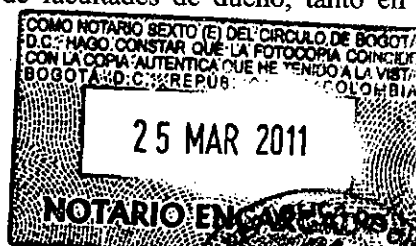
--- III.- Que el señor Químico **JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR**, en representación de "**LABORATORIOS SENOSIAIN**", **SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE**, manifiesta que su representado se encuentra capacitado legalmente para la celebración de este acto y acredita la personalidad que ostenta, que no le ha sido revocada ni en forma alguna limitada, con el documento que Yo, el Notario, agrego al apéndice de esta escritura con la letra "A", del que otro ejemplar agregaré a los testimonios que de la presente escritura expida. -----

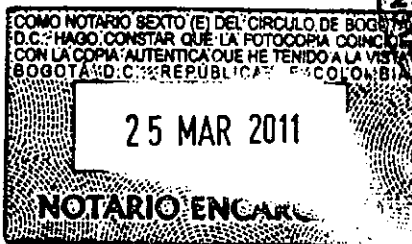
--- IV.- Para dar cumplimiento a lo dispuesto por el artículo Dos Mil Quinientos Cincuenta y Cuatro del Código Civil vigente para el Distrito Federal y del Código Civil Federal, se transcribe el texto íntegro del mismo: -----

--- "ARTICULO 2554.- En todos los poderes generales para pleitos y cobranzas, bastará que se diga que se otorga con todas las facultades generales y las especiales que requieran cláusula especial conforme a la Ley, para que se entiendan conferidos sin limitación alguna. -----

--- En los poderes generales para administrar bienes, bastará expresar que se dan con ese carácter para que el apoderado tenga toda clase de facultades administrativas. -----

--- En los poderes generales, para ejercer actos de dominio, bastará que se den con ese carácter para que el apoderado tenga toda clase de facultades de dueño, tanto en lo





relativa a los bienes inmuebles para hacer toda clase de gestiones, a fin de defenderlos.

--- En los casos antes mencionados, las facultades de los

apoderadosos serán las limitaciones o los poderes serán especiales.

--- Los notarios insertarán este artículo en los testimonios de los poderes que otorguen".

--- V.- Que por sus generales y advertido de las penas en que incurre quien declara

falsamente, el compareciente manifestó ser:

--- Mexicano por nacimiento, originario de la Ciudad de México, Distrito Federal, lugar

donde nació el día quince de abril de mil novecientos cuarenta y cuatro, casado,

químico, con domicilio en la calle Lope de Vega número ciento diecisiete interior mil

dos, Colonia Chapultepec Morales, Delegación Miguel Hidalgo, en esta Ciudad de

México, Distrito Federal.

--- VI.- Que tuve a la vista los documentos citados en esta escritura.

--- VII.- Que leída y explicada esta escritura al compareciente y haciéndoles saber en el

mismo acto el derecho que tiene para leerla por sí mismo, manifestó su conformidad con

ella y la firmó el día veintinueve de octubre del año dos mil ocho, mismo momento en

que la autorizo.- Doy fe.

--- FIRMAS DE LOS SEÑORES: JUAN AURELIO SENSIAIN AGUILAR.

RUBRICA.- ARMANDO GALVEZ PEREZ ARAGON.- RUBRICA.- EL SELLO DE

AUTORIZAR.

--- ES PRIMER TESTIMONIO, PRIMERO EN SU ORDEN, QUE EXPIDO PARA

LOS SEÑORES FERNANDO TRIANA, LAURA MICHELSEN, JUAN CARLOS

URIBE Y JUAN PABLO TRIANA.- COMO APODERADOS.- VA EN TRES

PÁGINAS Y PROTEGIDAS POR KINEGRAMAS.- MÉXICO, DISTRITO

FEDERAL, A VEINTINUEVE DE OCTUBRE DEL AÑO DOS MIL OCHO.

DOY FE.

Liliana/tv**



Handwritten signature.



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
CONSEJERIA JURIDICA Y
DE SERVICIOS LEGALES
Oficina General Jurídica
y de Estudios Legales



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
CONSEJERÍA JURÍDICA Y
DE SERVICIOS LEGALES
Dirección General Jurídica
y de Estudios Legislativos



México

D. F.

Apostille

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

57.00

Derechos \$

17593

No. Orden

En Mexico el presente documento público ha sido firmado

por LIC. ARMANDO GALVEZ PEREZ ARAGON

quien actúa en calidad de NOTARIO No. 103 DISTRITO FEDERAL

y está revestido del sello correspondiente a NOTARIA No. 103 DISTRITO
FEDERAL MEXICO

certificado en MEXICO D.F. por NORMA LETICIA AGUIAR

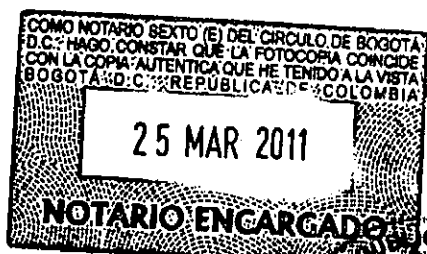
ESTRADA JEFA DE LA UNIDAD DEPARTAMENTAL CONSULTIVA DE LA D.G.J.E.L.

DE LA CONSEJERIA JURIDICA Y DE SERVICIOS LEGALES

D.F. el 30 de OCTUBRE de 2008

Aguiar E
Firma

NLAE/IVC/A393193/17593





DOCUMENTO MARCADO CON LA LETRA "A", DEL APENDICE DE ESTA ESCRITURA

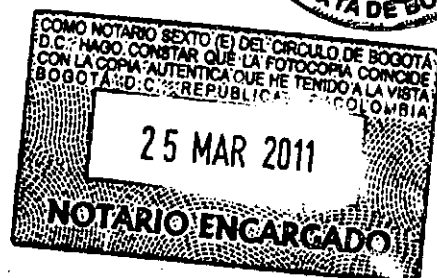
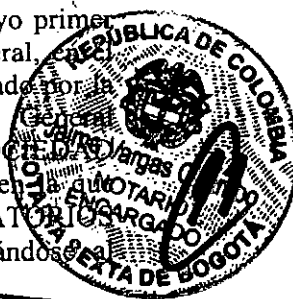
--- Licenciado ARMANDO GALVEZ PEREZ ARAGON, Titular de la Notaría Pública Número Ciento Tres del Distrito Federal, CERTIFICO: Que el señor Químico **JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR**, me acredita la legal existencia de "**LABORATORIOS SENOSIAIN**", **SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE**, así como su carácter de Apoderado de la misma, como sigue:-----

--- A).- Por escritura número mil seiscientos sesenta y uno, de fecha veintinueve de octubre de mil novecientos cuarenta y ocho, otorgada ante el Licenciado Andrés Ruíz Izunza, quien fuera Titular de la Notaría Pública Número Ciento Treinta y Uno del Distrito Federal, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de la Propiedad y del Comercio del Distrito Federal, en el libro tercero, volumen doscientos cuarenta y cinco, a fojas cuatrocientas sesenta y dos, bajo el número trescientos cuarenta y cuatro, en la Sección de Comercio, previo permiso otorgado por la Secretaría de Relaciones Exteriores, se constituyó "**LABORATORIOS SENOSIAIN**", **SOCIEDAD ANONIMA**, con domicilio en la Ciudad de México, Distrito Federal, duración de noventa y nueve años, capital social mínimo de **DOSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS, MONEDA NACIONAL**, actualmente **DOSCIENTOS CINCUENTA PESOS, MONEDA NACIONAL**, con cláusula de admisión de extranjeros y teniendo por objeto el precisado en dicho instrumento. -----

--- De dicha escritura copio en su parte conducente lo que es del tenor literal siguiente: -----

--- "...CLAUSULAS...DECIMA SEPTIMA.- Además podrá haber un Apoderado General, con las mismas facultades del Administrador, el que solo podrá ser nombrado o removido de su encargo, por la Asamblea General de Accionistas...DECIMA NOVENA.- El Administrador tendrá las facultades y obligaciones que determina la Ley y el Poder General que en este acto le queda conferido, para que en nombre de la Sociedad lo ejercite sin limitación alguna, para pleitos y cobranzas, para administrar bienes y para actos de dominio, en los términos del artículo dos mil quinientos cincuenta y cuatro del Código Civil para el Distrito Federal, con todas las facultades generales y aún las especiales que requieran cláusula especial conforme a la Ley. De una manera enunciativa y no limitativa tendrá, además, las siguientes facultades: a).- Otorgar y suscribir toda clase de títulos de crédito, sin limitación alguna; b).- Aportar bienes muebles e inmuebles de la Sociedad a otras Compañías análogas y suscribir acciones o tomar participaciones o partes de interés en las mismas; c).- Nombrar y remover a los demás funcionarios y empleados de la Sociedad, con la excepción hecha en la cláusula Décima-Séptima de esta escritura, señalándoles sus facultades, deberes y remuneraciones, otorgando a dichos funcionarios o a extraños los poderes generales o especiales que estime convenientes, así como revocarlos; d).- Ejecutar los acuerdos de las Asambleas de Accionistas; y e).- En general, llevar a cabo los actos y operaciones que sean necesarios o convenientes para el objeto de la Sociedad, excepción hecha de los expresamente reservados por la Ley y por esta escritura a la Asamblea...". -----

--- B).- Por escritura número sesenta y ocho mil quinientos sesenta, de fecha once de noviembre de mil novecientos ochenta y tres, otorgada ante el Licenciado Luis Gonzalo Zermeno Maeda, en aquel entonces Titular de la Notaría Pública Número Nueve del Distrito Federal, actuando como asociado en el protocolo del Licenciado Manuel Zermeno y Pérez, Titular de la Notaría Número Sesenta y Cuatro del Distrito Federal, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el folio mercantil número ocho mil quinientos setenta y siete, previo permiso otorgado por la Secretaría de Relaciones Exteriores, se protocolizó un Acta de Asamblea General Extraordinaria de Accionistas de "**LABORATORIOS SENOSIAIN**", **SOCIEDAD ANONIMA**, de fecha cinco de septiembre de mil novecientos ochenta y tres, en la que entre otros acuerdos se tomó el de transformar a la sociedad en "**LABORATORIOS SENOSIAIN**", **SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE**, reformándose



efecto los artículos primero, sexto y octavo de sus estatutos sociales.

--- C).- Por escritura número mil quinientos ochenta y cuatro, de fecha diecisiete de noviembre de mil novecientos noventa y ocho, otorgada ante el Licenciado Antonio Andere Pérez Moreno, Titular de la Notaría Pública Número Doscientos Treinta y Uno del Distrito Federal, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el folio mercantil número ocho mil quinientos setenta y siete, se protocolizó un Acta de Asamblea General Extraordinaria de Accionistas de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, en la que se tomó el acuerdo de la escisión de "LABORATORIOS SI OSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, subsistiendo, y creando tres nuevas sociedades anónimas.

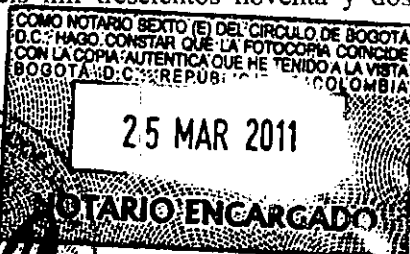
--- D).- Por escritura número dos mil quinientos ochenta y siete, de fecha veinticinco de enero del año dos mil, otorgada ante el Licenciado Antonio Andere Pérez Moreno, Titular de la Notaría Pública Número Doscientos Treinta y Uno del Distrito Federal, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el folio mercantil número ocho mil quinientos setenta y siete, se protocolizó un Acta de Asamblea General Extraordinaria de Accionistas de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, de fecha veintiséis de noviembre de mil novecientos noventa y nueve, en la que se tomó el acuerdo de reformar el artículo sexto de sus estatutos sociales, relativo al capital social.

--- E).- Por escritura número cuarenta y dos mil ochenta y siete, de fecha veintitrés de noviembre del año dos mil uno, otorgada ante el Licenciado Carlos Rubén Cuevas Senties, Titular de la Notaría Pública Número Ocho del Distrito Federal, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en los folios mercantiles números ocho mil quinientos setenta y siete, doscientos ochenta y cinco mil setenta y siete y doscientos ochenta mil seiscientos tres, se hizo constar la fusión de sociedades que otorgaron "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, como sociedad fusionante, "EKIR", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE y "CIBACO", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, como sociedades fusionadas, y como consecuencia de la misma desaparecen las fusionadas y subsiste "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE.

--- F).- Por escritura número noventa y cinco mil trescientos cuarenta y uno, de fecha tres de diciembre del año dos mil dos, otorgada ante el suscrito Notario, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el folio mercantil número ocho mil quinientos setenta y siete, se protocolizó un Acta de Asamblea General Extraordinaria de Accionistas de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, de fecha veintisiete de noviembre del año dos mil dos, en la que entre otros asuntos, se acordó la escisión de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, subsistiendo, y creando dos nuevas sociedades anónimas de capital variable.

--- G).- Por escritura número ciento trece mil ciento ochenta y nueve, de fecha treinta de diciembre del año dos mil cinco, otorgada ante el suscrito Notario, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el folio mercantil número ocho mil quinientos setenta y siete, se protocolizó en pliego por separada el Acta de Asamblea General Extraordinaria de Accionistas de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, de fecha veinticuatro de octubre del año dos mil cinco, en la que entre otros asuntos, se acordó reformar la Cláusula Segunda de los Estatutos Sociales de la Sociedad, relativa al objeto social.

--- H).- Por escritura número ciento dieciséis mil trescientos noventa y dos, de fecha





- 3 -

diecinueve de julio del año dos mil seis, otorgada ante el suscrito Notario, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el folio mercantil número ocho mil quinientos setenta y siete, se protocolizó un Acta de Asamblea General Extraordinaria de Accionistas de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, de fecha diez de enero del año dos mil seis, en la que entre otros asuntos se acordó reformar la Cláusula Segunda de los Estatutos Sociales de la Sociedad, relativa al objeto social. -----

--- De dicha escritura copio en su parte conducente lo que es del tenor literal siguiente: -----

--- "CLAUSULA SEGUNDA.- La preparación, elaboración, investigación, importación, exportación de toda clase de productos farmacéuticos, farmoquímicos, complementos alimenticios, sales, artículos de tocador y de belleza, así como el comercio en general con las mismas, tanto en la línea humana como veterinaria. -----

--- La distribución, representación de artículos de esas mismas clases, nacionales o extranjeras, y la compra-venta de toda clase de materias primas, maquinarias, equipo, útiles, enseres, accesorios, refacciones, vehículos y todos los demás insumos necesarios para el objeto de la sociedad, así como su importación y exportación. -----

--- La sociedad también tendrá por objeto comprar, vender, permutar, traspasar, rentar, construir, adaptar, fraccionar, subdividir, modificar, lotificar y acondicionar, toda clase de predios e inmuebles y sujetarlos incluso al régimen de condominio y copropiedad, afectar en fideicomiso y en general realizar cualquier tipo de negocio con bienes inmuebles. -----

--- La construcción de casas, edificios, naves industriales, bodegas o cualquier otra edificación dentro del territorio de la República Mexicana; la realización de diseños de ingeniería en general en el ramo de la construcción; la instalación de plantas industriales, bodegas, almacenes o centros de distribución, en especial plantas farmacéuticas y de alimentos entre otros. -----

--- Otorgar y recibir toda clase de garantías, ya sean reales, personales o de cualquier otra naturaleza, incluyendo el otorgamiento de avales o fianzas y la suscripción de cualquier clase de títulos de crédito o títulos valor, tanto para empresas que pertenezcan al mismo grupo de interés, como terceros con quienes se tengan de manera directa o indirecta relaciones de negocios. -----

--- La sociedad podrá realizar todas las operaciones necesarias para su objeto, de naturaleza civil, mercantil, industrial, financiera, laboral y demás que se relacionen con el objeto de la empresa, bien en forma directa, anexa o conexas. -----

--- La adquisición, renta, subarrendamiento a terceros o terceros de todos los bienes muebles e inmuebles necesarios o convenientes para la empresa en todas sus actividades." -

--- I).- "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE actualmente se encuentra administrada por un Consejo de Administración, integrado por las siguientes personas: -----

--- PRESIDENTE: INGENIERO HECTOR SENOSIAIN AGUILAR. -----

--- SECRETARIO: QUIMICO JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR. -----

--- CONSEJERO: ARQUITECTO JAVIER SENOSIAIN AGUILAR. -----

--- CONSEJERO: LICENCIADO CARLOS SENOSIAIN AGUILAR. -----

--- CONSEJERO: SEÑOR ALBERTO SENOSIAIN AGUILAR. -----

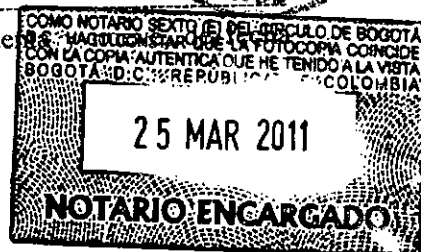
--- CONSEJERO: LICENCIADO JORGE SENOSIAIN AGUILAR. -----

--- CONSEJERO: DANIEL ARREDONDO BAYARDI. -----

--- CONSEJERO: SEÑORA MARIA MERCEDES SENOSIAIN RUILOBA. -----

--- J).- El capital social de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE está representado por cien millones de acciones de valor nominal. -----

--- K).- Por escritura número ciento veinte mil quinientos cincuenta y -----



diecisiete de mayo del año dos mil siete, otorgada ante el suscrito Notario, cuyo primer testimonio quedó inscrito en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el Folio Mercantil número ocho mil quinientos setenta y siete, se protocolizó el Acta de Junta del Consejo de Administración de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, de fecha catorce de diciembre del año dos mil seis, en la que entre otros asuntos, se acordó otorgar diversos poderes en favor de los señores INGENIERO HECTOR SENOSIAIN AGUILAR, QUIMICO JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR, LICENCIADO CARLOS SENOSIAIN AGUILAR y LICENCIADO JORGE SENOSIAIN AGUILAR, en los términos que enseguida copio, como sigue:

--- "...ANTECEDENTES.-...DECIMO SEGUNDO.- Los miembros del Consejo de Administración de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, celebraron una Junta el día catorce de diciembre del año dos mil seis, de la que se levantó el acta que obra asentada de la página ochenta y seis a la página ochenta y nueve, inclusive, en el Libro de Juntas del Consejo de Administración de dicha Sociedad, ...El acta antes referida se transcribe a continuación, como sigue:-----

----- "LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V." -----

----- ACTA DE JUNTA DE CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN -----

----- 14 DE DICIEMBRE DE 2006 -----

Acta de la Junta del Consejo de Administración de LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V., celebrada el día 14 de Diciembre de 2006, a las 9:00 horas en el domicilio fiscal ubicado en Lago Silverio Núm. 177, Col. Anáhuac en México, Distrito Federal. -----

Actuó como Presidente el Ing. Héctor Senosiain Aguilar y como Secretario el Quím. Juan Aurelio Senosiain Aguilar, quien procedió a levantar la lista de asistencia, misma que se transcribe a continuación: -----

----- Presidente: --- Ing. Héctor Senosiain Aguilar -----

----- Secretario: --- Quím. Juan Aurelio Senosiain Aguilar -----

----- Consejero: --- Arq. Javier Senosiain Aguilar -----

----- Consejero: --- Lic. Carlos Senosiain Aguilar -----

----- Consejero: --- Cap. Alberto Senosiain Aguilar -----

----- Consejero: --- Lic. Jorge Senosiain Aguilar -----

----- Consejero --- Daniel Arredondo Bayardi -----

----- Consejero: --- Sra. María Mercedes Senosiain Ruiloba -----

Acto seguido, el Presidente declaró legalmente instalada la sesión, por haber quórum y propuso el desahogo del siguiente: -----

----- ORDEN DEL DÍA -----

--- I. Otorgamiento de nuevos poderes. -----

--- II. Designación de Delegados Especiales. -----

Aprobado el anterior, por unanimidad de votos, se procedió a su desahogo, como sigue:-----

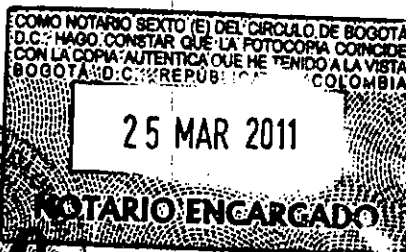
I. OTORGAMIENTO DE PODERES. -----

En el desahogo del primer punto de la Orden del Día, el Presidente señaló que en cumplimiento de los acuerdos otorgados en la junta de consejo de 15 de noviembre pasado, en relación a la reestructuración de los poderes de la sociedad, se propone el otorgamiento de facultades a los señores Héctor Senosiain Aguilar, Juan Aurelio Senosiain Aguilar, Carlos Senosiain Aguilar y Jorge Senosiain Aguilar, para que representen en el futuro a la sociedad.-----

Discutido que fue lo anterior, los consejeros tomaron por unanimidad el siguiente:-----

----- ACUERDO -----

Se otorgan a los señores Héctor Senosiain Aguilar, Juan Aurelio Senosiain Aguilar, Carlos Senosiain Aguilar y Jorge Senosiain Aguilar, conjunta o separadamente los siguientes,





- 5 -

poderes y facultades como en seguida se menciona: -----

--- PODER GENERAL PARA ACTOS DE DOMINIO.-----

--- Poder General para Actos de Dominio en los términos del tercer párrafo del artículo 2554 del Código Civil del Distrito Federal, de sus correlativos de los Códigos Civiles de los Estados de la Federación y del Código Civil Federal, teniendo todas las facultades de dueño respecto de los bienes de la sociedad, así como para hacer toda clase de gestiones, a fin de defenderlos, teniendo también la facultad de constituir todo tipo de gravámenes sobre los mismos. Estas facultades las podrán ejercer conjunta o separadamente.-----

--- LIMITACIÓN: Tratándose de compraventa de acciones, las facultades se ejercerán en forma conjunta con la firma de por lo menos dos de los apoderados.-----

--- PODER GENERAL PARA ACTOS DE ADMINISTRACION.-----

--- Poder General para Actos de Administración, sin limitación alguna, en los términos del segundo párrafo del artículo 2554 del Código Civil para el Distrito Federal, de sus correlativos de los Códigos Civiles de los Estados de la Federación y del Código Civil Federal, con toda clase de facultades administrativas para poder realizar todas las operaciones inherentes al objeto de la sociedad. Estas facultades las podrán ejercer conjunta o separadamente.-----

--- PODER GENERAL PLEITOS Y COBRANZAS.-----

Poder General para Pleitos y Cobranzas, con todas las facultades generales y aún las especiales que conforme a la ley requieran cláusula especial, en los términos del primer párrafo del artículo 2554 del Código Civil, para el Distrito Federal y de sus correlativos de los Códigos Civiles de los Estados de la Federación, y del Código Civil Federal, quedando expresamente autorizados para ejecutar las facultades que se determinan en el artículo 2587 del citado ordenamiento. De manera enunciativa y no limitativa, el apoderado tendrá las siguientes facultades:-----

- (i) ---- Para desistirse-----
- (ii) ---- Para transigir-----
- (iii) --- Para comprometer en árbitros-----
- (iv) --- Para absolver y articular posiciones-----
- (v) ---- Para hacer cesión de bienes-----
- (vi) ---- Para recusar-----
- (vii) --- Para recibir pagos-----
- (viii) --- Para los demás actos que expresamente determine la ley-----
- (ix) ---- Interponer y desistirse del juicio de amparo.-----
- (x) ---- Para interponer y desistirse de toda clase de procedimientos y recursos, ya sean ante autoridades judiciales, civiles, penales, administrativas, laborales o fiscales, del fuero Federal, Estatal o Municipal.-----

--- (xi) Actuar como coadyuvante del Ministerio Público, presentar denuncias y querellas en materia penal y otorgar el perdón. Estas facultades las podrán ejercer conjunta o separadamente.-----

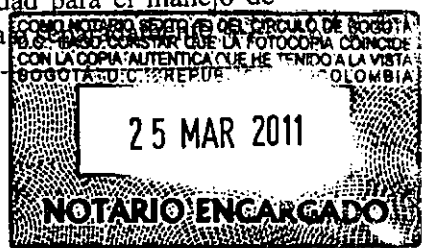
--- PODER PARA OTORGAR Y SUSCRIBIR TITULOS DE CREDITO.-----

--- Poder General para Otorgar y Suscribir Títulos de Crédito en los términos del artículo Noveno de la Ley General de Títulos y Operaciones de Crédito. En forma enunciativa y no limitativa, se otorgan las siguientes facultades: suscribir, avalar, endosar, recibir pagos, protestar títulos de crédito. Estas facultades las podrán ejercer conjunta o separadamente.-----

--- PODER PARA MANEJO DE CUENTAS BANCARIAS.-----

--- Poder para abrir, operar y cerrar por cuenta de la sociedad, cuentas bancarias de cheques o de inversión y otorgar autorizaciones a funcionarios de la sociedad para el manejo de dichas cuentas bancarias. Estas facultades las podrán ejercer conjunta o separadamente.-----

--- PODER LABORAL-----



--- Poder para actos de administración en materia laboral para que como representante legal de la sociedad esté expresamente facultado para representar a ésta, y pueda actuar ante o frente a los sindicatos con los cuales estén celebrados contratos colectivos de trabajo y la represente para todos los efectos de conflictos individuales; en general para todos los asuntos obrero patronales y para comparecer ante cualesquiera de las autoridades del trabajo y servicios sociales a que se refiere el artículo 523 de la Ley Federal del Trabajo; podrá asimismo comparecer ante las Juntas de Conciliación y Arbitraje, ya sean Locales o Federales; en consecuencia llevará la representación patronal para efectos de los artículos 11, 46 y 47 de la mencionada Ley y también la representación legal de la empresa, para efectos de acreditar la personalidad y la capacidad en juicio o fuera de él en los términos del artículo 692 fracciones II y III de la Ley Federal del Trabajo; podrá comparecer al desahogo de la prueba confesional en los términos de los artículos 785 y 788 de la Ley Federal del Trabajo, con facultades para absolver y articular posiciones, desahogar la prueba confesional en todas sus partes; podrá señalar domicilios para oír y recibir notificaciones en los términos del artículo 866 de la Ley Federal del Trabajo, y podrá comparecer con toda la representación legal bastante y suficiente, para acudir a la audiencia a que se refiere el artículo 873 en sus tres fases de conciliación, de demanda, excepciones y de ofrecimiento y admisión de pruebas, en los términos de los artículos 875, 876, fracción I y VI, 877, 878, 879, 880 de la citada ley; también podrá acudir a la audiencia de desahogo de pruebas, en los términos de los artículos 873 y 874; asimismo, se confieren igualmente facultades para proponer arreglos conciliatorios, celebrar transacciones, para tomar toda clase de decisiones, para negociar y suscribir convenios laborales; al mismo tiempo podrá actuar como representante de la empresa en calidad de administrador respecto y para toda clase de juicios o procedimientos de trabajo que se tramiten ante cualesquiera autoridades.---

--- Al mismo tiempo podrá realizar actos de celebración de contratos de trabajo y rescindirlos. Podrá contestar denuncias, querellas y acusaciones penales; podrá constituirse en coadyuvante del Ministerio Público, en términos del artículo 188 y los demás conducentes del Código Federal de Procedimientos Penales, podrá otorgar el perdón a que se refiere el artículo 93 del Código Penal; podrá recibir pagos e intentar toda clase de recursos, juicios y procedimientos, ya sean civiles, mercantiles, penales, administrativos, laborales e incluso el juicio de amparo, y desistirse de unos y otros; podrá representar a la sociedad ante toda clase de tribunales de cualquier fuero y ejercitar toda clase de acciones, excepciones, defensas y reconvencciones, comprometerse en árbitros y arbitradores, para los efectos anteriores el apoderado contará con las facultades que se señalan en los artículos 2554 en sus tres primeros párrafos, y 2587 del Código Civil para el Distrito Federal. Estas facultades las podrán ejercer conjunta o separadamente.-----

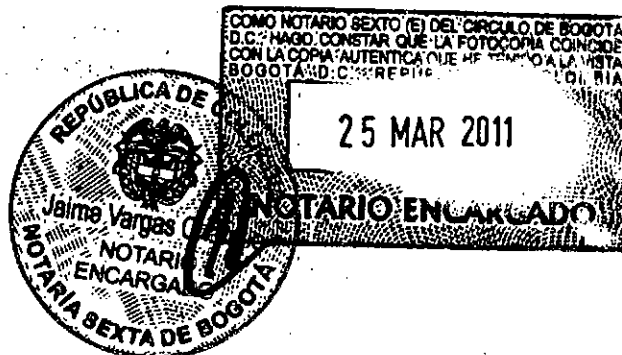
--- PODER PARA OTORGAR Y REVOCAR PODERES.-----

--- Poder para sustituir total o parcialmente los poderes que se le otorgan, sin perder su ejercicio y revocar dichas sustituciones conforme a los artículos 2574 y 2593, del Código Civil para el Distrito Federal, de sus correlativos de los Códigos Civiles de los Estados de la Federación y del Código Civil Federal, así como para que dentro del ámbito de sus facultades, otorgue poderes generales o especiales y, en general, revoque todo tipo de poderes otorgados por cualquier órgano u apoderado de la sociedad, contando para ello con las facultades que los artículos 149 y 150 de la Ley General de Sociedades Mercantiles otorgan a los Administradores y Gerentes. Estas facultades las podrán ejercer conjunta o separadamente.-----

--- LIMITACIÓN: El otorgamiento de facultades para la compraventa de acciones, se realizará en forma conjunta con la firma de por lo menos dos de los apoderados.-----

II. NOMBRAMIENTO DE DELEGADOS ESPECIALES.-----

A dicha propuesta se acordó por unanimidad de votos designar como delegados especiales





- 7 -

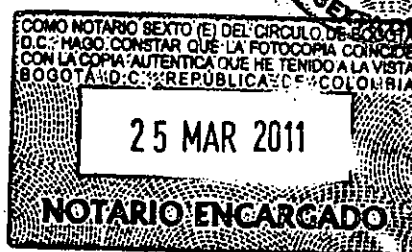
al Lic. Carlos Senosiain Aguilar, al Ing. Héctor Senosiain Aguilar y al Quím. Juan Aurelio Senosiain Aguilar, para que conjunta o separadamente, concurren ante notario para protocolizar la presente, en caso de ser necesario. -----

No habiendo otro asunto que tratar, se dio por terminada la sesión, redactando la presente acta, la cual fue aprobada en forma unánime por los concurrentes, levantándose la sesión a las 10:00 horas del día de su fecha. -----

--- Presidente.- Rúbrica.- Ing. Héctor Senosiain Aguilar.- Secretario.- Rúbrica.- Quím. Juan Aurelio Senosiain Aguilar." -----

---...EXPUESTO LO ANTERIOR, EL COMPARECIENTE OTORGA LA SIGUIENTE: C L A U S U L A.- UNICA.- Queda protocolizada para todos los efectos legales a que haya lugar, el Acta de Junta del Consejo de Administración de "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, celebrada el día catorce de diciembre del año dos mil seis, transcrita en el antecedente décimo segundo de esta escritura y que se tiene aquí por reproducida como si se insertase a la letra, en la que se acordó, entre otros asuntos, OTORGAR DIVERSOS PODERES EN FAVOR DE LOS SEÑORES INGENIERO HECTOR SENOSIAIN AGUILAR, QUIMICO JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR, LICENCIADO CARLOS SENOSIAIN AGUILAR y LICENCIADO JORGE SENOSIAIN AGUILAR, para que los ejerciten en los términos señalados en el acta antes mencionada." -----

--- Y PARA ACREDITAR LA LEGAL EXISTENCIA DE "LABORATORIOS SENOSIAIN", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, ASI COMO LA PERSONALIDAD DEL SEÑOR QUÍMICO JUAN AURELIO SENOSIAIN AGUILAR, COMO APODERADO DE LA MISMA, EXPIDO LA PRESENTE CERTIFICACION DEBIDAMENTE COTEJADA, SELLADA Y FIRMADA POR MI.- DOY FE. -----





No. 11-036830- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 15:50:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 104

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIL. ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐