

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

05-58715

54. TITULO COMPOSICIONES VAGINALES DE SERTACONAZOL

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE FERRER INTERNACIONAL S. A.

DOMICILIO BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO CARLOS HUMBERTO PALACIO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

AS 97 288



PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Recepcion: 25.587.15 0307003
 Fecha (8887): 2005-06-14 10:47:39
 Trámite: 011 PCT-PATENT 373 TPE PAC. 411 PRESENT-C
 Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 18-07-05

1 SOLICITUD DE.

☒ Patente de Invención
 ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I
 ☒ Capítulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre FERRER INTERNACIONAL S.A	IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
	Direccion Gran Via Carlos III, 94, E-08028, Barcelona, España Nacionalidad o Domicilio España Lugar de Constitución España Telefono _____ Fax _____ E-mail _____	

3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre CARLOS HUMBERTO PALACIO EASTMAN	IDENTIFICACION CC ☒ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero 79 311 882 TP 62154
	Direccion Cra 7 No 16-56 Piso 9 Telefono 380-2200 Fax 380-2700 E-mail _____	

4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre Celia Palacin, Marta Guerrero, Manuel M Raga, Alfonso Romero, Antonio Guglietta
	Direccion Nena Casas, 66, E-08017 Barcelona, ES, Travessera de Dalt, 73, E-08024 Barcelona, ES, Sors, 17-21, E-08024 Barcelona, ES, Av Princip d'Asturies, 14, E-08012 Barcelona, ES, Monistrol, 12, E-08970 Sant Joan Despi, España (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio España (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2003/014422 Fecha 17-12-2003
 Publicacion Internacional No WO 2004/054576 A1 Fecha 01-07-2004

Título (54) COMPOSICIONES VAGINALES DE SERTACONAZOL

7 Clasificacion Internacional (51) A61K 31/4178

8 Prioridad	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
	SI ☒ NO ☐ <u>EP</u> <u>18-12-2002</u> <u>PCT/EP0214488</u>		

9 Comprobante de pago No 105-40-302 Fecha 14-08-2005

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

10

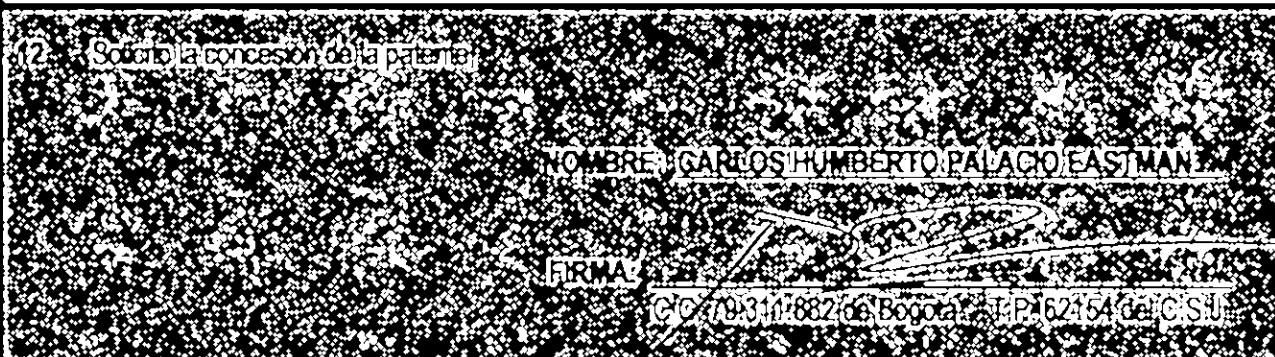
ANEXOS

[Handwritten mark]

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar 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.
- ☒ Otros: - Tarjeta de Propietarios.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 40,302
FECHA : JUNIO 2 DE 2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 05050717 CCE20300
Fecha (HH): 2005-06-02 16:47:30
Trámite : CI/ PCT-PATENT 373 FASE NCT 411 PRESENTA
Dependencia: C/C DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIAR & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28252183	02/06/2005	21.261,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA AFILICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Foto 4 tayla

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 July 2004 (01.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/054576 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/4178,**
9/06

(ES). GUGLIETTA, Antonio [ES/ES]; Monistrol, 12,
E-08970 Sant Joan Despí (ES).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/014422

(74) Agent: **REITSTÖTTER-KINZEBACH;** Sternwart-
strasse 4, 81679 München (DE).

(22) International Filing Date:
17 December 2003 (17.12.2003)

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: **English**

(26) Publication Language: **English**

(30) Priority Date:
PCT/EP02/14488
18 December 2002 (18.12.2002) EP

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

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **FERRER**
INTERNACIONAL, S.A. [ES/ES]; Gran Via Carlos III,
94, E-08028 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **PALACIN, Celia**
[ES/ES]; Nena Casas, 66, E-08017 Barcelona (ES).
GUERRERO, Marta [ES/ES]; Travessera de Dalt, 73,
E-08024 Barcelona (ES). **RAGA, Manuel, M. [ES/ES];**
Sora, 17-21, E-08024 Barcelona (ES). **ROMERO, Alfonso**
[ES/ES]; Av. Príncep d'Astúries, 14, E-08012 Barcelona

Published:
— *with international search report*

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

(54) Title: **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF SERTACONAZOLE FOR VAGINAL USE**

(57) Abstract: The invention relates to monodose mucoadhesive vaginal compositions of sertaconazole or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment of vulvovaginal candidiasis.

WO 2004/054576 A1

**PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF SERTACONAZOLE FOR VAGINAL
USE**

Field of the invention

The present invention relates to compositions of sertaconazole for vaginal use and more specifically to compositions of sertaconazole for vaginal use in the treatment of vulvovaginal candidiasis

Background of the invention

Vulvovaginal candidiasis is an inflammatory process that affects the vulva the vagina or both together, and is caused by a superficial infection of the epithelial cells especially by the yeast *Candida albicans* and to a lesser extent by other *Candida* spp such as *C glabrata* *C tropicalis* *C parapsilosis*, *C guilliermondii* and *C krusei*. Vulvovaginal candidiasis is characterised by vulvar pruritus vaginal secretion with or without true vaginitis leucorrhoea, vulvar erythema and maceration. As the prevalence of this disease is increasing, the research for and development of new antifungal preparations is fully justified. It is nowadays accepted that oral and intravaginal antifungal drugs are similarly effective in the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis. Since it is usually preferable to administer medicines topically rather than orally, especially in pregnant women local treatment of vulvovaginal candidiasis is consequently recommended and oral drug delivery should be avoided whenever possible.

USP 4551148 describes systems for vaginal delivery consisting of emulsions or suspensions of nystatin with characteristics of bioadherence to the vaginal surface. On the other hand, US Patent 5266329 describes systems for vaginal delivery consisting of emulsions or suspensions of imidazole antifungal agents with characteristics of bioadherence to the vaginal surface.

WO95/31178 describes emulsions and aqueous solutions of itraconazole with cyclodextrin for vaginal use.

USP 5514698 describes long-lasting antifungal vaginal creams that have a stable viscosity in the human body.

EP 770384 describes anhydrous solid pharmaceutical compositions of antimycotic agents, antiprotozoal agents, disinfectants, hormones, antibiotics and chemotherapeutic agents for vaginal use containing polycarbophil as a unique mucoadhesive polymer. Similarly, EP 918510 describes gels of polycarbophil-azole complexes with antifungal or antiprotozoal activity in which the polycarbophil acts as a mucoadhesive polymer.

WO00/30626 describes a method for treating vulvovaginal candidiasis consisting of the intravaginal administration of a single dose of an ovule of miconazole nitrate as well as the application of miconazole nitrate cream to the vulva.

WO02/03896 describes a method for treating vaginal or uterine infections caused by fungi, bacteria, viruses or parasites that consists of bringing the vaginal epithelium into contact with an intravaginal device that contains an

antifungal agent, an antibacterial agent an antiviral agent or a trichomonocidal agent including a lipophilic or hydrophilic excipient a mucoadhesive agent and a penetration enhancer of the active ingredient

5

DE-A-19737348 describes synergistic combinations of clindamycin and clotrimazole in the form of tablets pessaries and ovules for local treatment of bacterial and fungal infections of the vagina

10

WO 99/55333 describes synergistic combinations of at least two imidazole ingredients for locally combating the microorganisms that cause vulvovaginitis and vaginosis

15

WO 03/032948 describes compositions and methods for delivering antibacterial antifungal and antiviral ointments to the oral, nasal or vaginal cavity Said compositions may contain one or more bioadhesive agents such as xanthan gum and sodium carboxymethylcellulose

20

WO 99/13862 relates to pharmaceutical compositions comprising a pharmaceutically acceptable bioadhesive carrier for vaginal administration The bioadhesive carrier is a cross-linked polycarboxylic acid polymer formulation Suitable cross-linking agents include divinyl glycol divinylbenzene N,N-dialkylacrylamide 3,4-hydroxy-1,5-hexadiene, 2,5-dimethyl-1,5-hexadiene and similar agents Suitable polycarboxylic acids include polyacrylic and polymethacrylic acids

30

In Torres et al International Journal of Gynecology & Obstetrics 71 (2000) 53-520 the use of sertaconazole in gynecology is described The formulations and doses tested

were 300 mg sustained release vaginal ovule 500-mg vaginal tablet (both single dose) and 2 % vaginal cream in repeated applications for 7 days

5 **Detailed description of the invention**

10 The object of the present invention is to provide new compositions of sertaconazole for vaginal use in the treatment of vulvovaginal candidiasis. More specifically, the present invention relates to mucoadhesive vaginal compositions of sertaconazole in single-dose dosage forms for the treatment of vulvovaginal candidiasis.

15 No composition of sertaconazole with the aforesaid characteristics has been described to date.

20 Sertaconazole is a broad-spectrum antifungal agent with excellent activity against yeasts, dermatophytes and opportunistic fungi. In addition to its antifungal efficacy, sertaconazole has a good safety profile, sustained cutaneous retention and low systemic absorption. All these properties make it be an ideal product for topical application. For reference, the *in vitro* activities, expressed as minimum inhibitory concentrations (MIC) of sertaconazole, bifonazole and econazole against mostly prevalent *Candida* spp. in vulvovaginal candidiasis are shown in Table 1 (Carrillo-Muñoz A J and Torres-Rodríguez J M, J Antimicrob Chemother 1995 36 713-716).

30

Table 1

Microorganism	Sertaconazole	Blfonazole	Econazole
<i>C. albicans</i> (73)	1.02	3.6	2.24
<i>C. tropicalis</i> (21)	1.67	9.51	3.14
<i>C. glabrata</i> (16)	0.78	4.09	2.39
<i>C. parapsilosis</i> (22)	0.31	3.78	0.75
<i>C. krusei</i> (13)	0.38	2.20	0.91
<i>C. guilliermondii</i> (5)	0.51	3.87	1.11

Furthermore, sertaconazole is superior to most imidazole antifungal drugs as a fungicide against *C. albicans* (Palacín C., Sacristán A. and Ortiz J.A., *Arzneim. Forschung*, 1992: 42(I), 711-714; Agut J., Palacín C. and Ortiz J.A., *Arzneim. Forschung* 1992, 42(I), 721-724).

In contrast to prior-art compositions, the present invention is characterised by the presence of one or more mucoadhesive excipients. These mucoadhesive excipients are preferably selected from cellulose polymers, such as carboxymethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methylcellulose and the like, or from polyacrylic acid-derivative polymers, such as carbomers, polycarbophils and the like. The applicants have discovered that, surprisingly, the combination of a polycarbophil and a carbomer enhances the mucoadhesive action of the preparation, but not the absorption of sertaconazole. Consequently, the active ingredient, sertaconazole, remains in the mucosa of the vagina for a period of 3 to 5 days,

its absorption (permeation) through the vaginal mucosa being less than 0.1% of the dose. As a result, systemic side effects are negligible. The resulting intravaginal preparation requires just a single-dose application to achieve a convenient and safe eradication of *Candida* spp., which is very advantageous in practice.

The excipients used in the present invention are classified as lipophilic, mucoadhesive and preservative. Among the possible excipients, which are not intended to restrict the scope of the present invention, the following are preferred:

a) Lipophilic excipients: Glyceryl stearates and derivatives, for example, polyethylene glycol stearates, ketostearyl alcohols, polyoxyethylene glycol ethers of n-alcohols (lauryl, cetyl, stearyl and myristyl alcohol), liquid paraffin, lecithin oil, glycerol and the like. The applicants have discovered that the combination of palmitate stearate of ethyleneglycol and polyethylene glycol (Tefose 63), saturated polyglycolised glycerides (Labrafil M2130CS), glyceryl isostearate (isostearic peceol) and liquid paraffin proves very suitable for the implementation of the present invention. As a whole, the lipophilic excipients are present in a total proportion of from 10 to 40%, preferably from 30 to 35%, of the composition.

b) Mucoadhesive excipients: Cellulose polymers selected from sodium carboxymethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methylcellulose and the like, gelatin, colloidal anhydrous silica, or

A

8

polyacrylic acid polymers, such as carbomers and polycarbophils. All these mucoadhesive excipients also possess gel-forming capacity. The applicants have discovered that the combination of polyacrylic acid cross-linked with divinyl glycol (e.g. polycarbophil AA-1) and acrylic acid cross-linked with allyl esters of sucrose or pentaerythritol (e.g. carbopol 974P or carbopol 934P) proves very suitable for the implementation of the present invention. As a whole, the mucoadhesive excipients with gel-forming properties are present in a total proportion between 0.1 and 3%, preferably between 1 and 1.5% of the composition.

c) Preservatives: Parabens, such as methylparaben, butylparaben or propylparaben, benzoic acid, sorbic acid, boric acid and the like. As a whole, the preservatives are present in a total proportion between 0.01 and 0.3%, preferably between 0.1 and 0.2% of the composition.

Optionally, the compositions of the present invention can contain in addition suspending agents and humectants, such as povidone or propylene glycol, and neutralising agents for adjusting the viscosity of the composition, such as sodium hydroxide, triethanolamine (TEA) or ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA). Povidone is normally used in concentrations of from 1 to 3% of the composition, preferably 2%. As for propylene glycol, it is normally used from 5 to 10% of the composition, preferably 7%.

Among the possible compositions, the invention relates preferably to creams and gels. For preparation of the

compositions of the present invention, sertaconazole can be used as free base or in the form of a pharmaceutically acceptable salt. Among the pharmaceutically acceptable salts, the nitrate is preferred. The compositions may also contain mixtures of the free base with one or more salts as well as mixtures of two or more salts.

The cream formulations can be applied at two different concentrations of sertaconazole. The highest concentration cream is applied inside the vagina and the lowest concentration is applied on the periphery of the infected zone, the vulva. The present invention relates more precisely to the cream for internal application, administered in a single dose. The concentration of sertaconazole nitrate in this cream composition can range from 2 to 10%, and its quantity by volume can range from 4 to 6 ml. This corresponds to a dose of from 80 to 600 mg sertaconazole nitrate. According to one embodiment, the concentration is higher than 2 %, 3%, 4%, 5 % or 6% and, in particular, ranges from 3 to 10 %, or 4 to 9 %. A concentration of from 5 to 8%, and more preferably from 6 to 7% is preferred. A volume of 5 ml is preferred. This corresponds to a dose of from 250 to 400 mg and more preferably from 300 to 350 mg sertaconazole nitrate. For sertaconazole and sertaconazole salts other than the nitrate the same concentrations apply. Alternatively, the present invention also relates to gels for application inside the vagina, which can be administered in a single dose. The concentration of the active ingredient in the gel formulations is similar to that of the corresponding cream formulations. However, the gels in contrast to the creams, do not necessarily contain lipophilic excipients in their formulation. For proper administration of these

D

formulations (creams and gels), they can be conveniently packed inside an applicator, such as that described in ES 2,133,090, which constitutes one of the objects of the present invention. The size of the crystals of sertaconazole nitrate in the resulting cream should be below 80 μm . Preferably, micronized sertaconazole nitrate having a particle size below 80 μm is used.

On the other hand, the conventional cream for vulvar application mentioned in the preceding paragraph has a concentration of sertaconazole nitrate between 1 and 3%, preferably 2%. Its volume can range from 5 to 15 ml, preferably 10 ml. In the case of the cream or gel formulations for internal application, single or repeated doses can be administered. This cream composition is used for alleviating itching and irritation outside the vagina (in the vulva) in women infected with *Candida* spp. in both the vulva and the vagina, and represents a supplemental vaginal therapy with the concentrated cream or gel formulations, as described in the preceding paragraph.

Thus, a preferred embodiment of the present invention is a kit with the two formulations. The concentrated cream or gel formulation for internal use is conveniently packed in an applicator and prepared for its application in a single dose. The conventional cream for external use is packed in a conventional tube for its application in a single or repeated dose.

The release of sertaconazole nitrate from the two formulations, a concentrated intravaginal cream formulation (Example 1) and a conventional cream formulation, was tested. The formulation of the present invention releases

the active ingredient in a slow release profile, in contrast to the conventional cream formulation, which is also used for the treatment of the external area (vulva).

5 Unless indicated otherwise, concentrations and proportions given as percentage [%] refer to weight and thus mean "% by weight".

10 The present invention is further illustrated by - but not limited to - the following examples.

EXAMPLE 1: Preparation of 100 g of cream for intravaginal administration

15 Composition

Micronised sertaconazole nitrate particle size below 80 µm	6.00 g
Tefose 63 ¹	20.00 g
Labrafil M 2130 CS ²	5.00 g
Isostearyl pectol ³	2.00 g
Paraffin oil	8.00 g
Benzolic acid	0.10 g
Polycarbophil ⁴ AA-1	1.00 g
Carbopol 974 F ⁵	0.30 g
Purified water q.s. for	100.00 g

¹Tefose 63: Ethylene glycol and polyethylene glycol palmitate stearate

²Labrafil M 2130 CS: Saturated polyglycol glycerides

³Isostearyl pectol: Glyceryl isostearate

⁴Polycarbophil AA-1: Polyacrylic acid cross-linked with divinyl glycol

³Carbopol 974 P: Carbomer. Acrylic acid polymer cross-linked with sucrose and pentaerythritol allyl esters.

5

Physicochemical properties

Appearance: White, odourless (or slight oily odour), semisolid cream of fluid consistency.

10

Penetrability: $43.5 \pm 5\%$ mm.

Viscosity: 347,000 cps $\pm 45\%$ (25°C).

EXAMPLE 2: In vitro dissolution and transdermal permeation tests

15

The in vitro dissolution and transdermal permeation tests of sertaconazole nitrate from the cream formulations of Example 1 were evaluated in comparison with a conventional cream formulation of 2% sertaconazole nitrate.

20

The composition for 100 g of the conventional cream is as follows:

Micronised sertaconazole nitrate with particle size below 80 μ m	2.00 g
Tefose 63 ¹	20.00 g
Labrafil MS 2230 ²	5.00 g
Isostearyl seceol ³	2.00 g
Paraffin oil	8.00 g
Nipagin ⁴	0.10 g
Sorbic acid	0.10 g

Purified water q.s. for	100.00 g
-------------------------	----------

¹Tefose 63: Ethylene glycol and polyethylene glycol palmitate stearate

²Labrafil MS 2230: Saturated (C₁₀-C₁₈) polyoxyethylene glycol and glycol glycerides

5 ³Isoestearic peceol: Glyceryl isostearate

⁴Nipagin: Methyl *p*-hydroxybenzoate.

Both tests were carried out with Franz cell-type diffusion systems, with a diffusional area of 2.54 cm². 1 ml of cream
10 was placed in the donor compartment and 11 ml of a suitable receptor medium were placed in the receptor compartment. For the dissolution test, a 0.45-μm Millipore membrane of nylon esters was used, and the receptor medium was made up
15 of a mixture of ethanol-water (1:1). Vaginal epithelium was used as permeation membrane and phosphate buffer solution at pH 7.4 was used as the receptor medium.

The 4-cm² membranes used in the permeation test were formed by reconstituted vaginal epithelial cells (5-day culture)
20 from transformed cells of human vaginal epithelium on polycarbonate support. These cells were obtained from cell lines of vulvar epidermoid carcinomas. The test temperature was 32°C for both cases.

25 In the light of the physicochemical properties of sertaconazole, it can be assumed that the maximum quantity permeated is about 1% of the quantity located on the membrane. Under such assumption, the maximum quantity of sertaconazole that reaches the receptor compartment is 6.18
30 g/ml.

The curves showing the release of sertaconazole nitrate from the two cream formulations are plotted in Fig. 1. Starting from 5 ml of the cream formulation of Example 1, 125 mg of the active ingredient have already been released at 24 hours and on the following days at the rate of 50-60 mg/day. Thus, it is observed that the delivery of the active ingredient is 81% after 5 days.

Moreover, the in vitro permeation test shows that the active substance present in the vaginal cream formulation of Example 1 permeates less than 0.1% of the dose.

The toxicity study performed to assess the non-clinical vaginal tolerance of the mucoadhesive cream proves a good tolerance after being applied at single or repeated doses to rats (method according to CMP/SWP/21H5/00).

EXAMPLE 3: Preparation of 100 g of gel for intravaginal administration

Starting from the appropriate components and according to standard procedures of pharmaceutical technology, the following gel composition was obtained:

Micronised sertaconazole nitrate with particle size below 80 µm	6.00 g
Carbopol 974 P ¹	0.70 g
Polycarbophil AA-1 ²	0.30 g
Propylene glycol	7.00 g
Nipagin ³	0.16 g
Nipasol ⁴	0.04 g

Povidone	2.00 g
TEA ⁵	*
Purified water q.s. for	100.00 g

¹Carbopol 974 P: Carbomer. Acrylic acid polymer cross-linked with sucrose and pentaerythritol allyl esters.

²Polycarbophil AA-1: Polyacrylic acid cross-linked with divinyl glycol

5 ³Nipagin: Methyl *p*-hydroxybenzoate

⁴Nipasol: Propyl *p*-hydroxybenzoate

⁵TEA: Triethanolamine

* Quantity sufficient to adjust the viscosity



CLAIMS

- 5 1. A vaginal mucoadhesive composition for single dose administration, comprising sertaconazole or one of its pharmaceutically acceptable salts wherein the proportion of sertaconazole or the salt is higher than 2 % and does not exceed 10 %.
- 10 2. The composition of claim 1, wherein the proportion of sertaconazole or the salt is from 3 to 10%.
- 15 3. The composition of claim 1 or 2, which is a cream or a gel.
- 20 4. The composition of any one of claims 1 to 3, wherein the pharmaceutically acceptable salt is sertaconazole nitrate.
- 25 5. The composition of claim 4, wherein the proportion of sertaconazole nitrate is from 6 to 7%.
- 30 6. The composition of any one of claims 3 to 5, wherein the cream contains lipophilic excipients, mucoadhesive excipients and one or more preservatives, and the gel dosage form contains mucoadhesive excipients and one or more preservatives.
7. The composition of claim 6, wherein the lipophilic excipients are selected from glyceryl stearates and their derivatives, ketostearyl alcohols, polyoxyethylene glycol ethers of n-alcohols, liquid paraffin, lecithin oil, glycerol and the like.

8. The composition of claim 7, wherein the lipophilic excipients are present in a total proportion of from 10 to 40%.

5

9. The composition of claim 8, wherein the lipophilic excipients are present in a total proportion of from 30 to 35%.

10

10. The composition of claim 6, wherein the mucoadhesive excipients are selected from cellulose polymers, gelatin, colloidal anhydrous silica and polyacrylic acid polymers.

15

11. The composition of claim 10, wherein the mucoadhesive excipients are polyacrylic acid polymers.

20

12. The composition of claim 11, wherein the polyacrylic acid polymers form a mixture of polyacrylic acid polymer cross-linked with divinyl glycol and acrylic acid polymer cross-linked with sucrose or pentaerythritol allyl esters.

25

13. The composition of claim 12, wherein the mixture of polyacrylic acid polymer cross-linked with divinyl glycol and acrylic acid polymer cross-linked with sucrose or pentaerythritol allyl esters are present in a proportion of from 0.1 to 3%.

30

14. The composition of claim 13, wherein the mixture of polyacrylic acid polymer cross-linked with divinyl glycol and acrylic acid polymer cross-linked with

~~14~~

sucrose or pentaerythritol allyl esters are present in a proportion of from 1 to 1.5%.

5 15. The composition of claim 6, wherein the preservatives are selected from parabens, benzoic acid, sorbic acid, boric acid and the like.

10 16. The composition of claim 15, wherein the preservatives are present in a total proportion of from 0.01 to 0.3%.

15 17. The composition of claim 16, wherein the preservatives are present in a total proportion of from 0.1 to 0.2%.

18. The composition of any one of the preceding claims, wherein its content is packed in a single-dose applicator.

20 19. The composition of claim 18, wherein its capacity is from 4 to 6 ml.

25 20. The composition of claim 19, wherein its capacity is 5 ml.

30 21. A kit comprising the composition according to claims 1-20, and a cream composition for vulvar application containing sertaconazole or one of its pharmaceutically acceptable salts.

22. The kit of claim 21, wherein the pharmaceutically acceptable salt is sertaconazole nitrate.

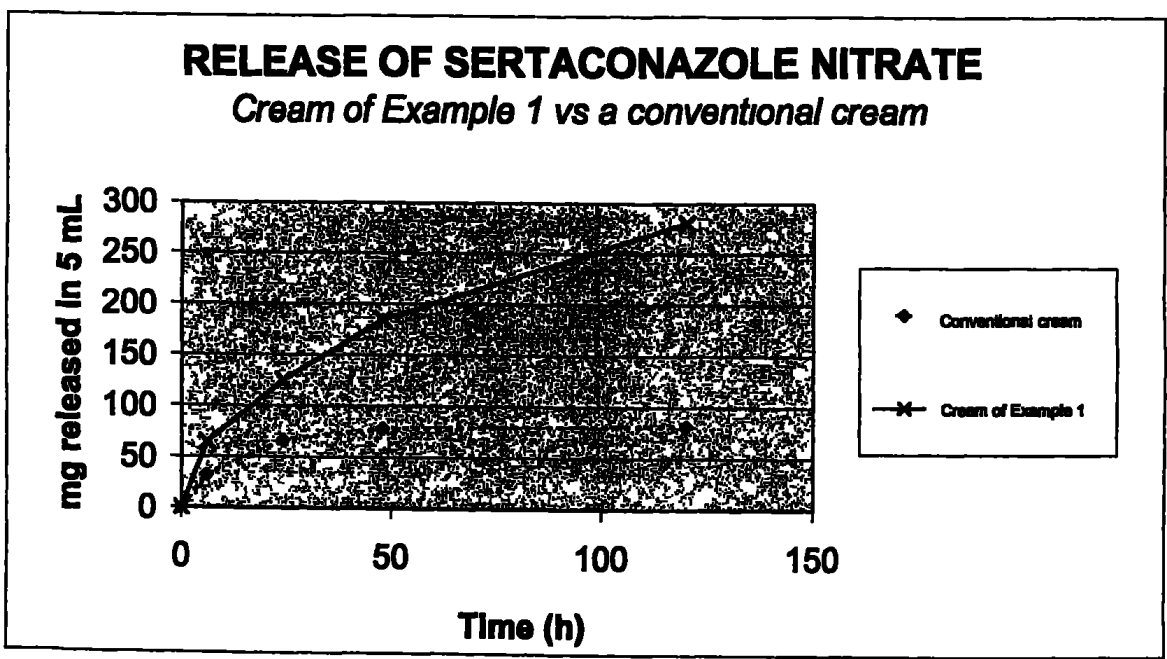
23. The kit of claim 22, wherein sertaconazole nitrate is present in a proportion of from 1 to 3%.

24. The kit of claim 23, wherein sertaconazole nitrate is present in the proportion of 2%.

25. Use of the composition according to claims 1 to 20 for the manufacture of a pharmaceutically acceptable dosage form for the treatment of vulvovaginal candidiasis of the vagina.

26. A method for treating vulvovaginal candidiasis, wherein the composition of claim 1 is administered into the vagina of a subject in need of such treatment in a single dose.

27. The method of claim 26, wherein additionally a composition containing sertaconazole or one of its pharmaceutically acceptable salts is applied to the vulva in single or repeated dose.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/14422

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4178 A61K9/06

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)

IPC 7 A61K

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 practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03 032948 A (MCNEIL-PPC, INC.) 24 April 2003 (2003-04-24) page 2, line 10 - line 20 page 12, line 5 - line 17 page 19, line 3 - line 10 claims 1, 11, 14, 18 -/-	1, 2, 4, 5, 18-20, 25, 26

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

☒ Patent family members are listed in 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 relating 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
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 March 2004

Date of mailing of the international search report

08/04/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. 6618 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-8040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/14422

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	J. TORRES ET AL: "Sertaconazole in the treatment of mycoses; from dermatology to gynecology" INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS, vol. 71, no. S1, December 2000 (2000-12), pages S3-S20, XP002250812 New York (US) page S7 -page S8, paragraph 2. Page S6, column 2, last paragraph page S19, paragraph 5.2	1-4,6,7, 10-17
Y	WO 99 13862 A (COLUMBIA LABORATORIES, INC.) 25 March 1999 (1999-03-25) page 12, line 1 -page 13, line 26	1-4,6,7, 10-17
A	WO 00 30626 A (MCNEIL-PPC, INC.) 2 June 2000 (2000-06-02) cited in the application claims 1-13	21-24,27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14422

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03032948	A	24-04-2003	US	2003091540 A1	15-05-2003
			WO	03032948 A2	24-04-2003
WO 9913862	A	25-03-1999	US	6126959 A	03-10-2000
			AT	253892 T	15-11-2003
			AU	738460 B2	20-09-2001
			AU	9131198 A	05-04-1999
			BR	9812134 A	18-07-2000
			CA	2303339 A1	25-03-1999
			CN	1270514 T	18-10-2000
			DE	69819748 D1	18-12-2003
			EP	1356806 A1	29-10-2003
			EP	1011632 A2	28-06-2000
			HU	0003784 A2	28-08-2001
			JP	2002503637 T	05-02-2002
			NO	20001287 A	10-03-2000
			NZ	502926 A	26-10-2001
			WO	9913862 A2	25-03-1999
			US	2002012677 A1	31-01-2002
			ZA	9808328 A	23-02-1999
WO 0030626	A	02-06-2000	US	6153635 A	28-11-2000
			AU	2024800 A	13-06-2000
			BR	9907150 A	24-10-2000
			CA	2318125 A1	02-06-2000
			CN	1288379 T	21-03-2001
			EP	1051162 A1	15-11-2000
			JP	2002530327 T	17-09-2002
			WO	0030626 A2	02-06-2000

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



17

(43) Fecha de Publicación Internacional
1 de Julio de 2004 (01.07.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/054576 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/4178
- (21) Numero de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/014422
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 18 de Diciembre de 2003 (18.12.2003)
- (25) Lenguaje de entrega: Inglés
- (26) Lenguaje de Publicación: Inglés
- (30) Datos de la Prioridad: PCT/EP02/14488 18 de Diciembre de 2002 (18.12.2002) EP
- (71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): FERRER INTERNACIONAL S.A. [ES/ES]; Gran Vía Carlos III, 94 E-08028 Barcelona (ES).
- (72) Inventores ; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solo para US): PALACIN, Cella [ES/ES]; Nena Casa, 66, E-08017 Barcelona (ES). GERRERO, Marta [ES/ES]; Travessera de Dalt, 73, E-08024 Barcelona (ES). RAGA, Manuel, M. [ES/ES]; Sora, 17 - 21, E-08024 Barcelona (ES). ROMERO, Alfonso [ES/ES]; Av. Príncep d'Astúries,
- (74) Agents: REITSTÖTTER-KINZEBACH; Sternwartstrasse 4, 81679 München (DE).
- (81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicado: con el informe de búsqueda internacional
- Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT.

(54) Título: COMPOSICIONES VAGINALES DE SERTACONAZOL

57) Resumen: La invención se relaciona con composiciones vaginales de una sola dosis que se adhieren a la mucosa de sertaconazol o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el tratamiento de candidiasis vulvovaginal.

18

COMPOSICIONES VAGINALES DE SERTACONAZOL

Sector de la técnica

5

La presente invención se refiere a composiciones vaginales de sertaconazol y más específicamente a composiciones vaginales de sertaconazol de uso en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal.

10

Estado de la técnica

15

La candidiasis vulvovaginal es un proceso inflamatorio que afecta a la vulva, la vagina o a ambos órganos, causado por una infección superficial de las células epiteliales particularmente por la levadura *Candida albicans*, y en menor medida por otras candidas, como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* y *C. krusei*.

20

La candidiasis vulvovaginal se caracteriza por prurito vulvar, secreción vaginal con o sin verdadera vaginitis, leucorrea, eritema vulvar y maceración. Se trata de una enfermedad de prevalencia creciente, por lo que la investigación y el desarrollo de nuevos preparados antifúngicos para esta indicación se justifica plenamente.

25

Se admite actualmente que los antifúngicos orales e intravaginales son igualmente eficaces en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal no complicada. Dado que es preferible por regla general la administración de medicamentos por vías tópicas frente a la vía oral, sobre todo en casos de mujeres gestantes, se recomienda consecuentemente el tratamiento local de la candidiasis vulvovaginal, evitándose siempre que sea posible el tratamiento por vía oral.

30

J

19

La Patente US 4.551.148 describe sistemas de cesión vaginal consistentes en emulsiones o suspensiones de nistatina con características de bioadherencia a la superficie vaginal. A su vez, la Patente US 5.266.329 describe sistemas de cesión vaginal consistentes en emulsiones o suspensiones de antifúngicos imidazólicos con características de bioadherencia a la superficie vaginal.

La Solicitud WO 95/31178 describe emulsiones y soluciones acuosas de itraconazol con ciclodextrina para uso vaginal.

La Patente US 5.514.698 describe cremas vaginales antifúngicas de larga duración con una viscosidad estable en el cuerpo humano.

La Patente EP0770384-B1 describe composiciones farmacéuticas sólidas y anhidras de agentes antimicóticos, agentes antiprotozoarios, desinfectantes, hormonas, antibióticos y agentes quimioterápicos para uso vaginal, conteniendo policarbofil como polímero mucoadhesivo único. Análogamente, la Patente EP0918510-B1 describe geles de complejos policarbofilazólicos con actividad antifúngica o antiprotozoaria, actuando el policarbofil como polímero mucoadhesivo.

La Solicitud WO 00/30626 describe un procedimiento para tratar la candidiasis vulvovaginal consistiendo en la administración de una dosis única de un óvulo de miconazol nitrato por vía intravaginal así como en la aplicación de crema de miconazol nitrato a la vulva.

La Solicitud WO 02/03896 describe un procedimiento para el tratamiento de infecciones vaginales o uterinas por hongos,

bacterias, virus o parásitos consistente en contactar el epitelio vaginal con un aparato intravaginal que contiene un agente antifúngico, un agente antibacteriano, un agente antiviral o un agente tricomonicida, comprendiendo un excipiente lipófilo o hidrófilo, un agente mucoadhesivo y un aumentador de la penetración del principio activo.

La Solicitud DE 19737348 describe combinaciones sinérgicas de clindamicina y clotrimazol en forma de comprimidos, supositorios y óvulos para el tratamiento local de infecciones bacterianas y fúngicas en la vagina.

La Solicitud WO 99/55333 describe combinaciones sinérgicas de al menos dos sustancias imidazólicas para combatir localmente los gérmenes que causan la vulvovaginitis y la vaginosis.

La Solicitud WO 03/032948 describe composiciones y métodos para administrar pomadas antibacterianas, antifúngicas y antivirales en la cavidad oral, nasal o vaginal. Dichas composiciones pueden contener uno o más agentes bioadhesivos, tales como la goma de xantano y la carboximetilcelulosa sódica.

La Solicitud WO 99/13862 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente bioadhesivo farmacéuticamente aceptable para administración vaginal. El excipiente bioadhesivo es una formulación de polímeros del ácido policarboxílico reticulares. Agentes reticulares adecuados incluyen el divinil glicol, divinilbenceno, N,N-dialquilacrilamida, 3,4-hidroxi-1,5-hexadieno, 2,5-dimetil-1,5-hexadieno y similares. Ácidos policarboxílicos adecuados incluyen el ácido poliacrílico y el ácido polimetacrílico.

TV 21

Torres et al (International Journal of Gynecology & Obstetrics 2000 : 71, 53-520) han descrito el uso del sertaconazol en ginecología. Se utilizaron las siguientes formulaciones y dosis ensayadas: óvulo vaginal de liberación prolongada a dosis única de 300 mg, comprimido vaginal a dosis única de 500 mg y crema vaginal al 5% en aplicaciones repetidas durante 7 días.

Descripción de la invención

El objeto principal de la presente invención es el de proporcionar nuevas composiciones vaginales de sertaconazol de uso en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones vaginales mucoadhesivas de sertaconazol en presentaciones monodosis para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal.

Hasta el presente no se había descrito ninguna composición de sertaconazol con dichas características.

El sertaconazol es un agente antifúngico de amplio espectro con excelente actividad contra levaduras, dermatofitos y hongos oportunistas. Además de su eficacia antifúngica, tiene un buen perfil de seguridad, una retención cutánea sostenida y una baja absorción sistémica, todo lo cual hace de este compuesto un producto ideal para las aplicaciones tópicas. Como referencia, en la Tabla 1 se recogen las actividades *in vitro* expresadas en concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) del sertaconazol frente al bifonazol y al econazol en las candidas de mayor prevalencia en la candidiasis vulvovaginal, según Carrillo-Muñoz AJ y Torres-

22

Rodríguez JM, "Journal of Antimicrobial Chemotherapy",
1995, 36, 713-716.

Tabla 1

Microorganismo	Sertaconazol	Bifonazol	Econazol
<i>C. albicans</i> (73)	1,02	3,6	2,24
<i>C. tropicalis</i> (21)	1,67	9,51	3,14
<i>C. glabrata</i> (16)	0,78	4,09	2,39
<i>C. parapsilosis</i> (22)	0,31	3,76	0,75
<i>C. krusei</i> (13)	0,38	2,20	0,91
<i>C. guilliermondii</i> (5)	0,51	3,87	1,11

Además, el Sertaconazol supera a la mayoría de los antifúngicos imidazólicos como fungicida frente a *C. albicans* (Palacín C, Sacristán A y Ortiz JA, "Arzneim. Forschung", 1992, 42(I), 711-714; Agut J, Palacín C y Ortiz JA, "Arzneim. Forschung", 1992, 42(I), 721-724).

A diferencia de las composiciones del estado de la técnica, la presente invención se caracteriza por la presencia de uno o más excipientes mucoadhesivos. Estos excipientes mucoadhesivos se eligen preferentemente entre los polímeros derivados de la celulosa, tales como la carboximetilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la metilcelulosa y sus análogos, o bien entre los polímeros derivados del ácido poliacrílico, tales como los carbómeros, los policarbofilos y sus análogos. Los solicitantes han descubierto que sorprendentemente la

combinación de un policarbofilo y de un carbómero potencia la acción mucoadhesiva de la preparación, pero no la absorción del sertaconazol. En consecuencia, el principio activo sertaconazol se mantiene en la mucosa de la vagina durante un periodo comprendido entre 3 y 5 días, siendo su absorción (permeación) por la mucosa vaginal inferior al 0,1% de la dosis. En consecuencia, los efectos secundarios sistémicos son irrelevantes. La preparación intravaginal resultante precisa solamente de una única aplicación, consiguiéndose así la erradicación de las candidas de una forma cómoda, segura y muy ventajosa en la práctica.

Los excipientes utilizados en la presente invención se clasifican en lipófilos, mucoadhesivos y conservantes. Entre los posibles excipientes, y de forma no limitativa dentro de la presente invención, resultan preferidos los siguientes:

a) Excipientes lipófilos: Gliceril estearatos y derivados como por ejemplo los polietilenglicol estearatos, alcoholes cetosteárilicos, éteres polioxietilenglicoles de n-alcoholes (alcohol de lauril, cetil, estaril y miristil), parafina líquida, aceite de lecitina, glicerina y similares. Los solicitantes han descubierto que la combinación del palmitato estearato de etilenglicol y polietilenglicol (Tefose 63), de los glicéridos saturados poliglicolizados (Labrafil M 2130 CS), del isoestearato de glicerilo (Peceol isoesteárico) y de la parafina líquida resulta muy adecuada para la realización práctica de la presente invención. En conjunto los excipientes lipófilos se encuentran en una proporción total comprendida entre el 10 y el 40%, preferentemente entre el 30 y el 35%, de la composición.

24

b) Excipientes mucoadhesivos: Polímeros celulósicos elegidos entre la carboximetilcelulosa sódica, la hidroxipropilmetilcelulosa, la metilcelulosa y similares, gelatina, sílice coloidal anhidra, o polímeros derivados del ácido poliacrílico, como los carbómeros y los policarbofilos. Todos estos excipientes mucoadhesivos tienen además capacidad formadora de geles. Los solicitantes han descubierto que la combinación del polímero del ácido poliacrílico reticular con divinil glicol (p.ej., Policarbofil AA-1) y del polímero del ácido acrílico reticular con alil ésteres de sacarosa o pentaeritrol (p.ej., Carbopol 974 P o Carbopol 934 P) resulta muy adecuada para la realización práctica de la presente invención. En conjunto los excipientes mucoadhesivos con propiedades gelificantes se encuentran en una proporción total comprendida entre el 0,1 y el 3%, preferentemente entre el 1 y el 1,5%, de la composición.

c) Conservantes: Parabenos, tales como el metilparabeno, el butilparabeno o el propilparabeno, el ácido benzoico, el ácido sórbico, el ácido bórico y similares. En conjunto los agentes conservantes se encuentran en una proporción total comprendida entre el 0,01 y el 0,3%, preferentemente entre el 0,1 y el 0,2%, de la composición.

Opcionalmente, las composiciones de la presente invención pueden contener además agentes suspensores y humectantes, como la povidona o el propilenglicol, y agentes neutralizantes para ajustar la viscosidad de la composición, como el hidróxido sódico, la trietanolamina (TEA) o el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). La povidona normalmente se usa a una concentración comprendida

entre el 1 y el 3% de la composición, preferentemente el 2%. En cuanto al propilenglicol, se usa normalmente entre el 5 y el 10% de la composición, preferentemente el 7%.

5 Entre las posibles composiciones, la invención se refiere preferentemente a las cremas y a los geles. Para la confección de las composiciones de la presente solicitud, el sertaconazol puede ser usado como base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Entre las sales
10 farmacéuticamente aceptables se prefiere el nitrato. Las composiciones también pueden contener mezclas de la base libre con una o más sales así como mezclas de dos o más sales.

15 Las cremas pueden presentarse para la aplicación en dos concentraciones diferentes de sertaconazol, siendo la de mayor concentración la que se aplica en el interior de la vagina y la de menor concentración la que se aplica a la periferia de la zona infectada, la vulva. La presente
20 invención se refiere más propiamente a la crema de aplicación interior y que se administra en dosis única. La concentración de sertaconazol nitrato en esta crema puede oscilar entre el 2 y el 10%, y su cantidad en volumen puede oscilar entre 4 y 6 mL, lo que corresponde a una dosis de
25 80 a 600 mg de sertaconazol nitrato. De acuerdo con un aspecto de la invención, la concentración es superior al 2%, 3%, 4%, 5% o 6% y, en particular, oscila de 3 a 10%, o 4 a 9%. Se prefiere una concentración entre el 5 y el 8% y más preferentemente del 6 al 7%, y un volumen de 5 mL, lo
30 que corresponde a una dosis de 250 a 400 mg y más preferentemente de 300 a 350 mg de sertaconazol nitrato. Las mismas concentraciones se aplican para sertaconazol y sales de sertaconazol diferentes del nitrato.

Alternativamente, la presente solicitud se refiere también a geles de aplicación en el interior de la vagina administrables en dosis única. La concentración del principio activo en los geles es análoga a la de las cremas correspondientes. Sin embargo, los geles, a diferencia de las cremas, no contienen necesariamente excipientes lipófilos en su composición. Para la correcta administración de estas composiciones (cremas y geles), las mismas pueden ir convenientemente envasadas dentro de un aplicador, tal como el descrito en la patente ES 2.133.090, lo que constituye uno de los objetos de la presente invención. El tamaño de los cristales del sertaconazol nitrato en la crema o el gel resultante es conveniente que se encuentre por debajo de 80 μm . Preferiblemente, se emplea el sertaconazole nitrato micronizado que tenga un tamaño de partícula inferior a 80 μm .

Por otra parte, la crema convencional de aplicación vulvar aludida en el párrafo anterior tiene una concentración de sertaconazol nitrato comprendida entre el 1 y el 3%, con preferencia el 2%. Su volumen puede oscilar entre 5 y 15 mL, preferentemente 10 mL. Su aplicación podrá ser única, como en el caso de la crema o gel de aplicación interior, o repetida. Esta crema se usa para el alivio del picor y de la irritación fuera de la vagina (en la vulva) en las mujeres que también presentan la infección por candidas en la vulva además de la infección vaginal y constituye un complemento de la terapia vaginal con la crema o el gel concentrados, según se describe en el párrafo anterior.

Otro de los objetos de la presente invención es un pack con las dos composiciones, estando la de uso interior (crema concentrada o gel concentrado) ya preparada para su

aplicación en monodosis y estando convenientemente envasada dentro de un aplicador tal como ya se ha referido anteriormente, mientras que la crema convencional de uso exterior está contenida en un tubo convencional para aplicación única o repetida.

Un experimento de liberación de sertaconazol nitrato a partir de las dos composiciones, una crema concentrada de aplicación intravaginal y otra crema de concentración convencional, se presenta en el Ejemplo 1. En él se demuestra que la crema de la presente invención preparada en el Ejemplo 1 libera el principio activo de forma creciente con el tiempo contrariamente a la crema convencional, siendo ésta la que también se utiliza para el tratamiento de la zona externa o vulva.

A menos que se indique lo contrario, las concentraciones y proporciones dadas como porcentaje [%] se refieren al peso y de esta manera significan "% por peso".

A título no limitativo la siguiente invención se ilustra con los siguientes ejemplos.,

EJEMPLO 1: Preparación de 100 g de crema para administración intravaginal

Composición

Sertaconazol nitrato micronizado con un tamaño de partícula inferior a 80 µm	6,00 g
Tefose 63 ¹	20,00 g
Labrafil M 2130 CS ²	5,00 g

Peceol isoesteárico ³	2,00 g
Aceite de parafina	8,00 g
Acido benzoico	0,10 g
Policarbofil ⁴ AA-1	1,00 g
Carbopol 974 P ⁵	0,30 g
Agua purificada cab	100,00 g

¹Tefose 63: Palmitato estearato de etilenglicol y polietilenglicol

²Labrafil M 2130 CS: Glicéridos saturados poliglicolizados

³Peceol isoesteárico: Isoestearato de glicerilo

5 ⁴Policarbofil AA-1: Polímero de ácido poliacrílico reticular con divinil glicol

⁵Carbopol 974 P: Carbómero. Polímero de ácido acrílico reticular con alil ésteres de sacarosa y pentaeritrol

10 Características fisicoquímicas

Aspecto: Crema semisólida de consistencia fluida, de color blanco, inodora o con débil olor graso.

Penetrabilidad: 43,5 $\pm$ 5% mm

Viscosidad: 347.000 cps $\pm$ 45% (25°C)

15

EJEMPLO 2: Estudio de disolución y permeación transdérmica *in vitro*

20 Se efectua un estudio de disolución y permeación transdérmica *in vitro* del sertaconazol nitrato a partir de la crema del Ejemplo 1 en comparación con una crema convencional de sertaconazol nitrato al 2%. La composición por 100 g de la crema convencional es la siguiente:

25

29

Sertaconazol nitrato micronizado con un tamaño de partícula inferior a 80 µm	2,00 g
Tefose 63 ¹	20,00 g
Labrafil MS 2230 ²	5,00 g
Peceol isoesteárico ³	2,00 g
Aceite de parafina	8,00 g
Nipagin ⁴	0,10 g
Acido sórbico	0,10 g
Agua purificada cas	100,00 g

¹Tefose 63: Palmitato estearato de etilenglicol y polietilenglicol

²Labrafil MS 2230: Glicéridos saturados (C₁₀-C₁₈) polioxiestilenados y glicolizados

5 ³Peceol isoesteárico: Isoestearato de glicerilo

⁴Nipagin: p-Hidroxibenzoato de metilo

10 Ambos experimentos se llevan a cabo empleando células de difusión de tipo Franz, de 2,54 cm² de superficie. En el compartimento donador se introduce 1 mL de la crema a ensayar y en el compartimento receptor 11 mL de un medio receptor apropiado.

15 Como membrana para el test de disolución se emplea la membrana Millipore de 0,45 µm de ésteres de nylon y como medio receptor la mezcla etanol: agua 1:1. Como membrana de permeación se utiliza epitelio vaginal y como medio receptor solución tampón fosfato de pH 7,4.

20 Las membranas empleadas en el ensayo de permeación son de 4 cm² cada una, están formadas por células de epitelio vaginal reconstituido, por cultivo durante 5 días, de

30

células transformadas de epitelio de origen vaginal humano sobre un soporte de policarbonato. Estas células provienen de líneas celulares de carcinomas vulvares epidermoides. La temperatura del ensayo es de 32°C en ambos casos.

5

Dadas las características fisicoquímicas del sertaconazol, puede asumirse que la cantidad máxima permeada representa aproximadamente un 1% de la situada sobre la membrana. Asumiendo los supuestos anteriores, la cantidad máxima de sertaconazol que accede al compartimento receptor es de 6,18 µg/mL.

10

En la Figura 1 se recogen las curvas que muestran la cesión de sertaconazol nitrato a partir de las dos cremas. A partir de 5 mL de la crema del Ejemplo 1, a las 24 horas ya se han cedido 125 mg y los días siguientes el principio activo se va liberando a razón de 50 - 60 mg/día. Se comprueba de este modo que la cesión del principio activo a los 5 días es del 81%.

15

20

Por otra parte, los estudios de permeación *in vitro* demuestran que el sertaconazol nitrato presente en la crema vaginal del Ejemplo 1 permea menos del 0,1 % de la dosis.

25

El estudio de toxicidad efectuado para valorar la tolerancia vaginal no clínica de la crema mucoadhesiva ha demostrado una buena tolerancia tras ser aplicada a dosis única o repetidas en ratas (método según CMP/SWP/21H5/00).

30

EJEMPLO 3: Preparación de 100 g de gel para administración intravaginal.

37 31

Partiendo de los componentes adecuados y según los procedimientos ordinarios de la tecnología farmacéutica, se obtiene el gel de la siguiente composición:

Sertaconazol nitrato micronizado con un tamaño de partícula inferior a 80 µm	6,00 g
Carbopol 974 P ¹	0,70 g
Policarbofil AA-1 ²	0,30 g
Propilenglicol	7,00 g
Nipagin ³	0,16 g
Nipasol ⁴	0,04 g
Povidona	2,00 g
TEA ⁵	Cantidad suficiente para ajustar viscosidad
Agua purificada csh	100,00 g

5 ¹Carbopol 974 P: Carbómero. Polímero de ácido acrílico reticular con alil ésteres de sacarosa y pentaeritrol

²Policarbofil AA-1: Polímero de ácido poliacrílico reticular con divinil glicol

³Nipagin: *p*-Hidroxibenzoato de metilo

10 ⁴Nipasol: *p*-Hidroxibenzoato de propilo

⁵TEA: Trietanoamina

32

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición vaginal mucoadhesiva para administración de dosis única, que comprende el sertaconazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la cual la proporción de sertaconazol o la sal es superior al 2% y no excede del 10%.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, caracterizada porque el sertaconazol o la sal está en proporción del 3 al 10%.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque es una crema o un gel.
- 20 4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la sal farmacéuticamente aceptable es el sertaconazol nitrato.
- 25 5. La composición de la reivindicación 4, caracterizada porque el sertaconazol nitrato está en proporción del 6 al 7%.
- 30 6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizada porque la crema contiene excipientes lipófilos, excipientes mucoadhesivos y uno o más conservantes, y el gel contiene excipientes mucoadhesivos y uno o más conservantes.
7. La composición de la reivindicación 6, caracterizada porque los excipientes lipófilos se eligen entre los gliceril estearatos y sus derivados, los alcoholes cetoestearílicos, los éteres polioxietilenglicoles de

34 35

n-alcohol, la parafina líquida, el aceite de lecitina, la glicerina y similares.

- 5 8. La composición de la reivindicación 7, caracterizada porque los excipientes lipófilos se encuentran en una proporción total comprendida entre el 10 y el 40%.
- 10 9. La composición de la reivindicación 8, caracterizada porque los excipientes lipófilos se encuentran en una proporción total comprendida entre el 30 y el 35%.
- 15 10. La composición de la reivindicación 6, caracterizada porque los excipientes mucoadhesivos se eligen entre los polímeros celulósicos, la gelatina, la sílice coloidal anhidra y los polímeros derivados del ácido poliacrílico.
- 20 11. La composición de la reivindicación 10, caracterizada porque los excipientes mucoadhesivos son polímeros derivados del ácido poliacrílico.
- 25 12. La composición de la reivindicación 11, caracterizada porque los polímeros derivados del ácido poliacrílico forman una mezcla del polímero del ácido poliacrílico reticular con divinil glicol y del polímero del ácido acrílico reticular con alil ésteres de sacarosa o de pentaeritrol.
- 30 13. La composición de la reivindicación 12, caracterizada porque la mezcla del polímero del ácido poliacrílico reticular con divinil glicol y del polímero del ácido acrílico reticular con alil ésteres de sacarosa o de

34

39

pentaeritrol se encuentra en una proporción comprendida entre el 0,1 y el 3%.

5 14. La composición de la reivindicación 13, caracterizada porque la mezcla del polímero del ácido poliacrílico reticular con divinil glicol y del polímero del ácido acrílico reticular con alil ésteres de sacarosa o de pentaeritrol se encuentra en una proporción total comprendida entre el 1 y el 1,5%.

10

15. La composición de la reivindicación 6, caracterizada porque los agentes conservantes se eligen entre los parabenos, el ácido benzoico, el ácido sórbico, el ácido bórico y similares.

15

16. La composición de la reivindicación 15, caracterizada porque los agentes conservantes se encuentran en una proporción total comprendida entre el 0,01 y el 0,3%.

20

17. La composición de la reivindicación 16, caracterizada porque los agentes conservantes se encuentran en una proporción total comprendida entre el 0,1 y el 0,2%.

25

18. La composición de cualquier de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque va convenientemente envasada dentro de un aplicador monodosis.

30

19. La composición de la reivindicación 18, caracterizada porque ocupa un volumen de 4 a 6 mL.

20. La composición de la reivindicación 19, caracterizada porque ocupa un volumen de 5 mL.



35

21. Un pack compuesto de la composición de las reivindicaciones 1-20 y de una crema de aplicación vulvar de sertaconazol o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

22. El pack de la reivindicación 21, caracterizado porque la sal farmacéuticamente aceptable es el sertaconazol nitrato.

10

23. El pack de la reivindicación 22, caracterizada porque el sertaconazol nitrato está en proporción del 1 al 3%.

15

24. El pack de la reivindicación 23, caracterizada porque el sertaconazol nitrato está en proporción del 2%.

20

25.- El uso de la composición de las reivindicaciones 1-20 para la fabricación de una forma de administración farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal en la vagina.

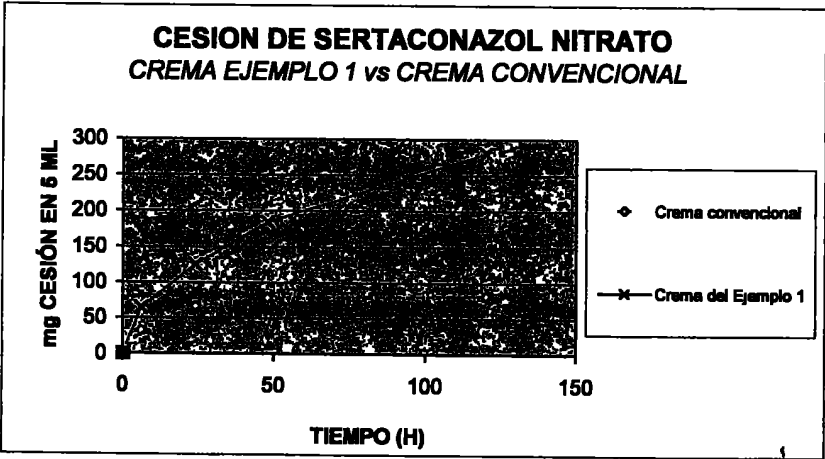
25

26. Un procedimiento para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal, caracterizado porque la composición de la reivindicación 1 se administra en la vagina de un sujeto que requiere tal tratamiento en dosis única.

30

27. El procedimiento de la reivindicación 26, caracterizado adicionalmente porque la composición que contiene Sertaconazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se aplica en la vulva en dosis única o repetida.

36



5

Figura 1

37

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

REITSTÖTTER-KINZEBACH & PARTNER
(GbR)
Sternwartstrasse 4
81679 München
ALLEMAGNE

Patentanwälte
Reitstötter, Kinzebach & Part.
Eing. 21. März 2005
Sternwartstr. 4 D-81679 München
PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

17.03.2005

Applicant's or agent's file reference
M43348-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP 03/14422

International filing date (day/month/year)
17.12.2003

Priority date (day/month/year)
18.12.2002

Applicant

FERRER INTERNACIONAL, S.A. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Pfützner, G
Tel. +49 89 2399-8032



21.4.05

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

24 38

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference M43348-PCT		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/16)	
International application No. PCT/EP 03/14422	International filing date (day/month/year) 17.12.2003	Priority date (day/month/year) 18.12.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/417B			
Applicant FERRER INTERNACIONAL, S.A. et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 4 sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 01.07.2004		Date of completion of this report 17.03.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465		Authorized Officer Beeck, M Telephone No. +49 89 2369-8473 	

39

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/14422**

1. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-14 as originally filed

Claims, Numbers

1-27 received on 28.02.2005 with letter of 28.02.2005

Drawings, Sheets

1/1 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP 03/14422

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 26,27

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 26,27 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-27
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	5-17
	No: Claims	1-4,18-27
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-25
	No: Claims	

2. Citations and explanations

41

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP 03/14422

see separate sheet

0

0

D1: WO 03/032948 A (MCNEIL-PPC, INC.) 24 April 2003 (2003-04-24)

D2: J. TORRES ET AL: "Sertaconazole in the treatment of mycoses; from dermatology to gynaecology" INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNAECOLOGY AND OBSTETRICS, vol. 71, no. S1, December 2000 (2000-12), pages S3-S20, XP002250812 New York (US)

SECTION III:

Claims 26 and 27 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

SECTION V:

- 1) The examination has been carried out assuming that the priority is valid, so that P-document D1 has not been taken into consideration.
- 2) The subject-matter of the claims is novel.
- 3) Closest prior art document for the assessment of inventive step is document D2 which already describes the use of 2% sertaconazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis (see the abstract and chapters 2 to 5).

The subject-matter of the claims differs therefrom in that the proportion of sertaconazole is higher than 2% and does not exceed 10%.

Hence, the problem to be solved was to provide a composition for the treatment of vaginal candidiasis, using a higher concentration of the active ingredient.

However, the routine experimentation to optimize the required amounts of ingredients of known compositions for a known use falls within the normal capacity of the average skilled person so that prima facie the subject-matter of the claims does not involve an inventive step.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. **PCT/EP 03/14422**

43

But the figure in conjunction with examples 1 and 2 in the present patent shows the advantageous property of a composition containing 6% sertaconazole.

Therefore the subject-matter of claim 5 involves an inventive step.

- 4) However, the presence of an inventive step must be shown over the whole range of the concentration of sertaconazole as claimed, which has not been done.

Therefore the subject-matter of claims 1 to 4 and 18 to 27 does not involve an inventive step (Article 33 (3) PCT).

- 5) In view of the additional differences from the state of the art the subject-matter of claims 6 to 17 involves an inventive step.
- 6) For the assessment of the present claims 26 and 27 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

CLAIMS

1. A vaginal mucoadhesive composition for single dose administration, which is a cream or a gel and comprises sertaconazole or one of its pharmaceutically acceptable salts wherein the proportion of sertaconazole or the salt is higher than 2 % and does not exceed 10 %.
2. The composition of claim 1, wherein the proportion of sertaconazole or the salt is from 3 to 10 %.
3. The composition of claim 1 or 2, which is a cream.
4. The composition of any one of claims 1 to 3, wherein the pharmaceutically acceptable salt is sertaconazole nitrate.
5. The composition of claim 4, wherein the proportion of sertaconazole nitrate is from 6 to 7 %.
6. The composition of any one of claims 1 to 5, wherein the cream contains lipophilic excipients, mucoadhesive excipients and one or more preservatives, and the gel dosage form contains mucoadhesive excipients and one or more preservatives.
7. The composition of claim 6, wherein the lipophilic excipients are selected from glyceryl stearates and their derivatives, ketostearyl alcohols, polyoxyethylene glycol ethers of n-alcohols, liquid paraffin, lecithin oil, glycerol and the like.

AMENDED SHEET

45

45

8. The composition of claim 7, wherein the lipophilic excipients are present in a total proportion of from 10 to 40%.

9. The composition of claim 8, wherein the lipophilic excipients are present in a total proportion of from 30 to 35%.

10. The composition of claim 6, wherein the mucoadhesive excipients are selected from cellulose polymers, gelatin, colloidal anhydrous silica and polyacrylic acid polymers.

11. The composition of claim 10, wherein the mucoadhesive excipients are polyacrylic acid polymers.

12. The composition of claim 11, wherein the polyacrylic acid polymers form a mixture of polyacrylic acid polymer cross-linked with divinyl glycol and acrylic acid polymer cross-linked with sucrose or pentaerythritol allyl esters.

13. The composition of claim 12, wherein the mixture of polyacrylic acid polymer cross-linked with divinyl glycol and acrylic acid polymer cross-linked with sucrose or pentaerythritol allyl esters are present in a proportion of from 0.1 to 3%.

14. The composition of claim 13, wherein the mixture of polyacrylic acid polymer cross-linked with divinyl glycol and acrylic acid polymer cross-linked with

AMENDED SHEET

~~4C~~ 4C

sucrose r pentaerythrit l allyl esters are present in a proportion of from 1 to 1.5%.

5 15. The composition of claim 6, wherein the preservatives are selected from parabens, benzoic acid, s rbic acid, boric acid and the like.

10 16. The composition of claim 15, wherein the preservatives are present in a total proportion f from 0.01 to 0.3%.

15 17. The composition of claim 16, wherein the preservatives are present in a total proporti n of from 0.1 to 0.2%.

18. The composition of any one of the preceding claims, wherein its content is packed in a single-dose applicator.

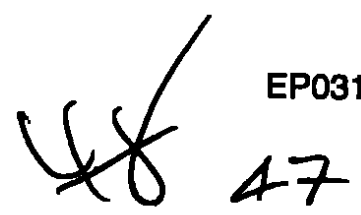
20 19. The composition of claim 18, wherein its capacity is from 4 to 6 ml.

25 20. The composition of claim 19, wherein its capacity is 5 ml.

30 21. A kit comprising the composition according to claims 1-20, and a cream composition for vulvar applicati n containing sertaconazole or one of its pharmaceutically acceptable salts.

22. The kit of claim 21, wherein the pharmaceutically acceptable salt is sertaconazole nitrate.

AMENDED SHEET



23. The kit of claim 22, wherein sertaconazole nitrate is present in a proportion of from 1 to 3%.

24. The kit of claim 23, wherein sertaconazole nitrate is present in the proportion of 2%.

25. Use of the composition according to claims 1 to 20 for the manufacture of a pharmaceutically acceptable dosage form for the treatment of vulvovaginal candidiasis of the vagina.

26. A method for treating vulvovaginal candidiasis, wherein the composition of claim 1 is administered into the vagina of a subject in need of such treatment in a single dose.

27. The method of claim 26, wherein additionally a composition containing sertaconazole or one of its pharmaceutically acceptable salts is applied to the vulva in single or repeated dose.

AMENDED SHEET

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

REITSTÖTTER-KINZEBACH & PARTNER
(Gbr)
Sternwartstrasse 4
81679 München
ALEMANIA

PCT

NOTIFICACION DE TRANSMISION DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío
(Día/Mes/Año)

17.03.2005

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado

M/43348-PCT

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No. de Solicitud Internacional

PCT/EP 03/14422

Fecha Internacional de Presentación
(día/mes/año)

17.12.2003

Fecha de Prioridad (día/mes/año)

18.12.2002

Solicitante

FERRER INTERNACIONAL S.A. y colaboradores

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del examen preliminar internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes.

2. Una copia del informe, en caso dado con los anexos correspondientes, se hace llegar a la Oficina Internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.

3. A solicitud de una oficina seleccionada, la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y le remitirá a esta oficina.

4. RECORDATORIO

Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase también la información remitida por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301).

Si se tiene que enviar a una oficina seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional. Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a las oficinas seleccionadas respectivas.

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las oficinas seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Nombre y dirección postal de la autoridad que realiza el examen preliminar internacional:

Oficina Europea de Patentes
D - 80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Empleado Autorizado

Pfützner, G
Teléfono No. +49 89 2399 - 8032

70 49

**TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)**

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado M/43348-PCT	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase comunicación sobre el envío del Informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/EP 03/14422	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 17.12.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 18.12.2002
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61K 31/4178		
Solicitante FERRER INTERNACIONAL, S.A. y colaboradores		

1. Este Informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.

2. Este INFORME comprende un total de 6 hojas, inclusive esta portada

☒ Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base a este Informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones administrativas al PCT).

Estos anexos comprenden en total de 4 hojas.

3. Este Informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:

- I ☒ Base del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☒ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
- IV ☐ Uniformidad deficiente de la invención
- V ☒ Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
- VI ☐ Claros documentos enumerados
- VII ☐ Claras deficiencias del registro internacional
- VIII ☐ Claras observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 01.07.2004	Fecha de la preparación de este Informe 17.03.2005
Nombre y dirección postal de la autoridad que realiza el examen preliminar internacional: Oficina Europea de Patentes D - 80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Empleado Autorizado Beeck, M Teléfono No. +49 89 2399 - 8473

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/EP 03/14422

X 50

I. Base para este informe.

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se referencian en éste informe como "entregadas originalmente" y nos anexadas a este informe ya que no contienen enmendaduras (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas

1 – 14 como se entregaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1 – 27 recibidas el 28.02.2005 con carta del 28.02.2005

Dibujos, Hojas

1/1 como se entregaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos anteriormente marcados estaban disponibles o fueron suministrados a esta oficina en el idioma en el que se entregó la solicitud internacional, a menos que se diga lo contrario en este punto. Estos elementos estaban disponibles o fueron entregados a esta oficina en el siguiente idioma _____ los cuales son

- ☐ El idioma de la traducción entregada para propósitos de la búsqueda internacional (Regla 23.1 (b)).
- ☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3 (b)).
- ☐ El idioma de la traducción entregada para propósitos del examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3

3. respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácidos divulgados en esta solicitud internacional, el examen preliminar internacional se realizó sobre la base de la secuencia:

- ☐ contenida en la solicitud en forma impresa
- ☐ entregada junto con la solicitud internacional en una forma legible en un computador
- ☐ suministrada subsiguientemente a esta oficina de forma escrita
- ☐ suministrada subsiguientemente a esta oficina en forma legible en un computador
- ☐ la declaración que la secuencia escrita suministrada no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional como se entregó ha sido suministrada
- ☐ La declaración que la información registrada en la forma legible a computador es idéntica a la secuencia escrita ha sido suministrada.

4. ☐ Las correcciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos:
- ☐ los dibujos, hojas:

XZ 51

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

No de Solicitud Internacional

PCT/EP 03/14422

- 5 ☐ Este informe ha sido admitido como si (algunas de) las enmendaduras no hubieran sido hechas, ya que se considera que estas van más allá de la divulgación preliminar, como se indica el Apartado Suplementario (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas enmiendas debe ser referenciada bajo el asunto 1 y anexada a este informe.)

6. Observaciones adicionales, de ser necesarias:

III. Sin establecer opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

- 1 La pregunta si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (que no es obvia), o es industrialmente aplicable no se ha examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ las reivindicaciones Nos. 26, 27

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, las reivindicaciones Nos. 26, 27 se relacionan con la siguiente materia la cual no requiere un examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja aparte

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares debajo*) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan poco claras que no es posible formarse una opinión significativa (*especifique*):
☐ Las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no es posible formarse una opinión significativa.
☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. No se puede llevar a cabo un examen preliminar internacional significativo debido a la falla de la lista de la secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos en cumplir con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ la forma escrita no ha sido proporcionada o no cumple con el Estándar.
☐ la forma legible por computador no ha sido presentada o no cumple con el Estándar.

V. Declaración concluyente bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)

Si: Reivindicaciones 1 – 27

No: Reivindicaciones

Nivel Inventivo (IS)

Si: Reivindicaciones 5 – 17

No: Reivindicaciones 1 – 4, 18 – 27

Aplicabilidad Industrial (IA)

Si: Reivindicaciones 1 – 25

No: Reivindicaciones

2. CITAS Y EXPLICACIONES

52 52

INF RME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/14422

ver hoja aparte

S3

D1: WO 03/032948 A (MCNAIL-PPC, INC) 24 de Abril de 2003 (2003.04.24)

D2: J TORRES Y COLABORADORES: "Sertaconazole in the treatment of mycoses; from dermatology to gyneacology" INTERNATIONAL JOURNALS OF GYNEACOLOGY AND OBSTETRICS, vol. 71, no. S1, Diciembre 200 (2000-12), páginas S3 – S20, XP002250812 New York (US).

SECCION III

Las reivindicaciones 26 y 27 se relacionan con materia considerada por esta autoridad como cubierta por las condiciones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Consecuentemente, no se formulará opinión alguna respecto a la aplicabilidad industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT)

SECCION V

- 1) El examen se ha llevado a cabo asumiendo que la prioridad es válida, tal que el documento D1 no se ha tenido en consideración.
- 2) La materia de las reivindicaciones es novedosa.
- 3) El documento del arte previo más cercano ara evaluar el nivel inventivo es el documento D2 el cual ya describe el uso de sertaconazole al 2% para el tratamiento de candidiasis vulvovaginal (ver resumen y capítulos 2 a 5).

La materia de las reivindicaciones difiere del mismo en que la proporción de sertaconazole es superior al 2% pero no excede el 10%.

Por lo tanto el problema a resolver era el de proporcionar una composición para el tratamiento de candidiasis vaginal, empleando una mayor concentración de ingrediente activo.

Sin embargo, la rutina de experimentación para optimizar las cantidades necesarias de ingredientes de composiciones conocidas para un uso conocido cae dentro de la capacidad normal de la persona con conocimientos promedio tal que a primera vista la materia de las reivindicaciones no parece involucrar nivel inventivo.

PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA APARTE

Pero la figura en conjunción con los ejemplos 1 y 2 en la presente patente muestra la ventajosa propiedad de las composiciones que contienen 6% de sertaconazola.

Por lo tanto la materia de la reivindicación 5 involucra nivel inventivo.

- 4) Sin embargo, la presencia de un nivel inventivo debe demostrarse sobre todo el rango de concentración de sertaconazola como se reivindica, lo cual no se ha hecho.

Por lo tanto la materia de las reivindicaciones 1 a 4 y 18 a 27 no involucran un nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT).

- 5) En vista de las diferencias adicionales respecto al estado del arte la materia de las reivindicaciones 6 a 17 involucran un nivel inventivo.
- 6) Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 26 y 27 sobre la pregunta de si son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado entre los estados contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia de las reivindicaciones del uso de un compuesto en un tratamiento médico pero, sin embargo, puede permitir reivindicaciones sobre un compuesto conocido para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

REIVINDICACIONES



SS

1. Una composición vaginal que se adhiere a la mucosa para administración en dosis sencilla, la cual es una crema o un gel y comprende sertaconazola o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde la proporción de sertaconazola o de la sal es mayor al 2% y no excede el 10%.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la proporción de sertaconazola o de la sal es de 3 al 10%.
3. La composición de la reivindicación 1 o 2, la cual es una crema.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es nitrato de sertaconazola.
5. La composición de la reivindicación 4, en donde la proporción de nitrato de sertaconazola es de 6 a 7%.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la crema contiene excipientes lipofílicos, excipientes que se adhieren a la mucosa y uno o más preservativos, y la dosis en gel contiene excipientes que se adhieren a la mucosa y uno o más preservativos.
7. La composición de la reivindicación 6, en donde los excipientes lipofílicos se seleccionan de gliceril estearatos y sus derivados, cetoestearil alcoholes, éteres de polioxietilen glicol de n-alcoholes, parafina líquida, aceite de lecitina, glicerol y semejantes.

PAGINA CORREGIDA

8. La composición de la reivindicación 7, en donde los excipientes lipofílicos están presentes en una proporción total de 10 a 40%.
9. La composición de la reivindicación 8, en donde los excipientes lipofílicos están presentes en una proporción total de 30 a 35%.
10. La composición de la reivindicación 6, en donde los excipientes que se adhieren a la mucosa se seleccionan de polímeros de celulosa, gelatina, sílice anhídrido coloidal y polímeros de ácido poliacrílico.
11. La composición de la reivindicación 10, en donde los excipientes que se adhieren a la mucosa son polímeros de ácido poliacrílico.
12. La composición de la reivindicación 11, en donde los polímeros de ácido poliacrílico forman una mezcla de polímeros de ácido poliacrílico enlazados por enlaces cruzados con divinil glicol y polímero de ácido acrílico enlazado por enlaces cruzados con sacarosa o alil ésteres de pentaeritritol.
13. La composición de la reivindicación 12, en donde la mezcla de polímero de ácido poliacrílico enlazado por enlaces cruzados con divinil glicol y de polímero de ácido acrílico enlazado por enlaces cruzados con sacarosa o alil ésteres de pentaeritritol está presente en una proporción de 0,1 a 3%.
14. La composición de la reivindicación 12, en donde la mezcla de polímero de ácido poliacrílico enlazado por enlaces cruzados con divinil glicol y de polímero de ácido acrílico enlazado por enlaces cruzados con sacarosa o alil ésteres de pentaeritritol está presente en una proporción de 1 a 1,5%.

57

15. La composición de la reivindicación 6, en donde los preservativos se seleccionan de parabenos, ácido benzóico, ácido sórbico, ácido bórico y semejantes.
16. La composición de la reivindicación 15, en donde los preservativos están presentes en una proporción total de 0.01 a 0.3%.
17. La composición de la reivindicación 16, en donde los preservativos están presentes en una proporción total de 0.1 a 0.2%.
18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde su contenido está empacado en un aplicador de una sola dosis.
19. La composición de la reivindicación 18, en donde su capacidad es de 4 a 6 mL.
20. La composición de la reivindicación 19, en donde su capacidad es de 5 mL.
21. Un juego que comprende la composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 – 20, y una composición en crema para aplicación vulvar que contiene sertaconazola o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
22. El juego de la reivindicación 21, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es nitrato de sertaconazola.

PAGINA CORREGIDA

23. El juego de la reivindicación 22, en donde el nitrato de sertaconazola está presente en una proporción de 1 a 3%.
24. EL juego de la reivindicación 23, en donde el nitrato de sertaconazola está presente en una proporción del 2%.
25. Uso de una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 20 para la fabricación de una dosis farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de candidiasis vulvovaginal de la vagina.
26. Un método para tratar la candidiasis vulvovaginal, en donde la composición de la reivindicación 1 es administrada dentro de la vagina de un sujeto en necesidad de tal tratamiento en una sola dosis.
27. El método de la reivindicación 26, en donde adicionalmente se aplica una composición que contiene sertaconazola o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a la vulva en una sola dosis o en dosis repetidas.

PAGINA CORREGIDA

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:	Patentanwälte Reitstötter, Kinzebach & Part.
	Eing. 26. Feb. 2004 <i>HP/G</i>
	REITSTÖTTER-KINZEBACH Sternwartstrasse 4 D-81679 München 81679 München Germany

Date of mailing (day/month/year) 20 February 2004 (20.02.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference M/43348-PCT	International application No. PCT/EP2003/014422 ✓

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

FERRER INTERNACIONAL, S.A. (for all designated States except US)
PALACIN, Celia et al (for US)

International filing date : 17 December 2003 (17.12.2003) ✓
Priority date(s) claimed : 18 December 2002 (18.12.2002) ✓
Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 27 January 2004 (27.01.2004)
List of designated Offices :

AP : BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- ☒ confirmation of precautionary designations (if applicable)
- ☒ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Authorized officer: Antonia MULLER (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 8243
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INT

Patenterwarte
Reitstötter-Kinzebach & Part.

To:

Eing. 04. März 2004

Sternwartstr. 4 D-81678 München

REITSTÖTTER-KINZEBACH
Sternwartstrasse 4
81679 München
Germany

Date of mailing (day/month/year) 26 February 2004 (26.02.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference M/43348-PCT	
International application No. PCT/EP2003/014422	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant FERRER INTERNACIONAL, S.A. et al	International filing date (day/month/year) 17 December 2003 (17.12.2003) Priority date (day/month/year) 18 December 2002 (18.12.2002)

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
18 Dec 2002 (18.12.2002)	PCT/EP02/14488	EP	04 Febr 2004 (04.02.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.76	Authorized officer Jérôme BRASIER Telephone No. (41-22) 338 8384
--	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

REITSTÖTTER-KINZEBACH Patentanwälte
Sternwartstrasse 4 Reitstötter, Kinzebach & Part.
81679 München
ALLEMAGNE

Eing. 6 - Juli 2004

Sternwartstr. 4 D-81679 München

Date of mailing (day/month/year)

01 July 2004 (01.07.2004)

Applicant's or agent's file reference

M/43348-PCT

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/EP2003/014422

International filing date (day/month/year)

17 December 2003 (17.12.2003)

Priority date (day/month/year)

18 December 2002 (18.12.2002)

Applicant

FERRER INTERNACIONAL, S.A. et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 01 July 2004 (01.07.2004) under No. WO 2004/054578

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 4-V/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Ellen Moyse

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 89 75

67 62 47

Our ref.: 225-SER-FV

Priority: PCT/EP02/14488, filed on 18 December 2002

Applicant: FERRER INTERNACIONAL, S.A.
Gran Via Carlos III, 94
08028-Barcelona (ES)

Inventors:

PALACIN, Celia; Nena Casas 66, ES-08017 Barcelona, Spain
GUERRERO, Marta; Travessera de Dalt 73, ES-08024 Barcelona, Spain
RAGA, Manuel M.; Sors 17-21, ES-08024 Barcelona, Spain
ROMERO, Alfonso; Av. Príncep d'Asturies 14, ES-08012 Barcelona, Spain
GUGLIETTA, Antonio; Monistrol 12, ES-08970 Sant Joan Despí, Spain

(all of them of Spanish nationality except Antonio Guglietta who is of Italian nationality)

Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF SERTACONAZOLE FOR
VAGINAL USE

Abstract: The invention relates to monodose mucoadhesive vaginal compositions of sertaconazole of a pharmaceutical acceptable salt thereof for the treatment of vulvovaginal candidiasis.

20984

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

urgente 30/12/04
Colombia
63

P DER

POWER FATT RNEY

Yo (nosotros) FERRER INTERNACIONAL, S.A.

I (We)

domiciliado(s) en Gran Vía Carlos III nº 94
ES-08028-Barcelona, España

domiciled in

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y "marcas de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) facuto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades a las necesarias.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-58 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN**, domiciled in Carrera 7 No. 18-58, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

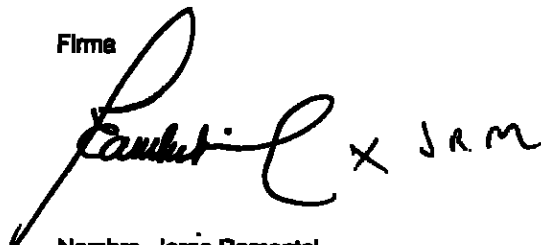
Otorgado y firmado en Barcelona (España)

Granted and signed in

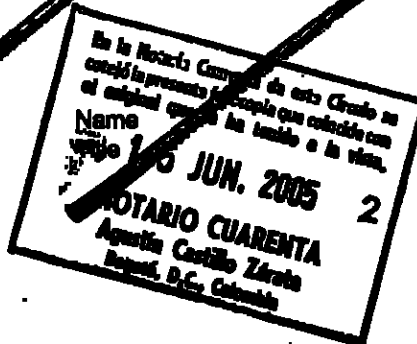
hoy 8 de Octubre de 2004

this 8 day of 2004

Firma

 x JRM

Nombre Jorge Ramentol
Cargo Director General



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

On this _____ day of _____ of _____ personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

Hoy treintadeciembre de dos mil cuatrocientos compareció ante mí DON JORGE RAMENTOL MASSANA, mayor de edad, casado, vecino de Barcelona, calle Lleo XIII número 2, provisto DNI número 37.648.007, a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es Secretario del Consejo de Administración y Director General. de "FERRER INTERNACIONAL, S.A.", (cargo para el que fue designado por dicho Consejo el 08.02.02 elevado a público en escritura por mí autorizada el 21 de marzo de 2002, inscripción 91ª, del Registro Mercantil.

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por la compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de España
con fecha 30-12-04.

Which is legally constituted for a term not yet expired, the deponent is authorized by said Company to confer the Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of _____
under date of _____

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Gabriel Suau Rosselló
Notario de Barcelona

Public Notary (Seal)

Notario Público (sello)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

On this _____ day of _____ of _____ personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Hoy _____ de _____ de _____, compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

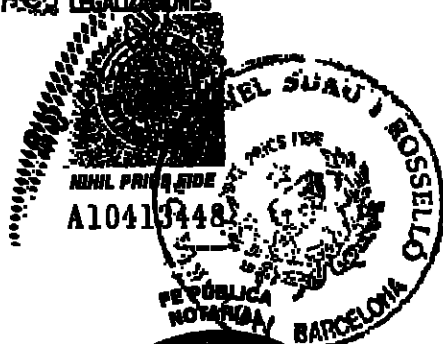
Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

015
70

SELLO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES



A10413448



0088362911





10/2004



5Y0077984
65

APOSTILLE (6ª legalización única)

(Convención de la Haya du 5 de octubre, 1961-Real Decreto/1978,
de 2 de octubre)

1. Pais ESPAÑA

El presente documento público:

2. ha sido firmado por D. Gabriel Suau Rosselló-----

3. Actuando en calidad de Notario, en legitimación de firma--
de D. Jorge Ramentol Massan, puesta en un poder, en repre-
sentación de Ferrer Internacional, S.A., libro indicador--
nº. 1582, de fecha 30 de diciembre de 2004.-----

4. Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría.

C E R T I F I C A D O

5. En BARCELONA

6. El 31 de Diciembre de 2004.

7. Por DON JUAN MANUEL PERELLÓ FONT, Vicedecano.

8. Con el Nº : -56533-

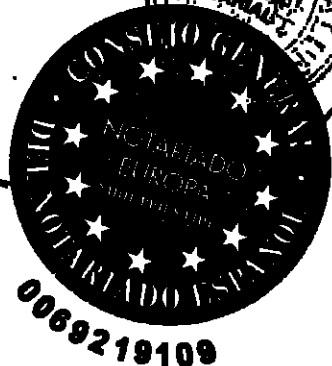
9. Sello/timbre:

10. Firma:

0,15
e SELLO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES

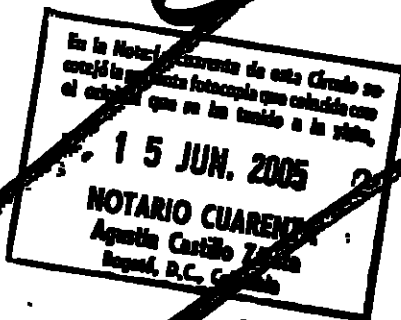
NÚM. PRIOR. FIDEL.

A42418404



0069219109

Juan Manuel Perelló Font
Vicedecano



NOTARIO CUARENTA
Agustín Castillo Zúñiga
Bogotá, D.C., Colombia



ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

66
GAMIRI A

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial 5562241

Datos de la oficina de registro							
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código 9795
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía							
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.				NOTARIA 32.			

Datos del inscrito	
Apellido y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción			
Lugar de la Defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía			
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.			
Fecha de la defunción		Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004	Mes 10	Día 30 04:10 PM	A- 2094375.
Presunción de muerte		Fecha de la sentencia	
Año		Mes	
Documento presentado		Número y cargo del funcionario	
Autorización judicial	Certificado Médico	ANDRES DIAZ CAMPOS.-	
	☒	R. M. No. 79982662	

Datos del denunciante	
Apellido y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO H.	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellido y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Segundo testigo	
Apellido y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Fecha de inscripción		Notario y firma del funcionario que declara	
Año 2004	Mes 11	Día 02	BLANCA ESTREPO

PADRES: ALFON SO CASTRO		ESPACIO PARA NOTAS	
MERCEDES DUQUE.			

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO, QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 576224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy: 05 NOV. 2004

NOTARIA 32 DEL CIRCULO
DE BOGOTA D.C.
SECRETARIO DELEGADO

NELSON FLORES G.
SECRETARIO DEL PRADO PARA COPIAS
DECRETO 1334 DE 1999

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesion de una patente	()	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	(✓)
- Descripción de la invencion	()	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes X	()	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación grafica o fotografica del Diseno Industrial o muestra del Material que incorpora el diseno	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación grafica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable

Claudia M Nueva C

Fecha

69
68

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PALACIO EASTMAN CARLOS HUMBERTO
Apoderado(a) y/o Representante de
FERRER INTERNACIONAL S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	05 58715
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/014422
	Fecha inicio fase nacional	18/07/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	8934

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA OESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 30 SET. 2005
adpal