(54) Title: FLUCONAZOLE-TINIDAZOLE COMBINATION FOR THE TREATMENT OF VAGINAL INFECTIONS, COMPOSITION THEREOF AND PREPARATION AND USE OF SAME

(54) Título: ASOCIACIÓN DE FLUCONAZOL-TINIDAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VAGINALES, SU COMPOSICIÓN, PROCESO DE PREPARACIÓN Y USO

(57) Abstract: The invention relates to a treatment for mixed infectious diseases in the human reproductive system, involving the use of a combination of compounds comprising flucconazole and tinidazole, which are used in smaller doses than those used therapeutically. The inventive combination has been shown to have extensive effectiveness and good tolerance.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un tratamiento de enfermedades infecciosas mixtas en el aparato reproductor humano, en donde se utiliza una asociación de compuestos que comprende flucconazol y tinidazol, asociados en dosis menores a las dosis terapéuticas utilizadas. La combinación ha demostrado tener una amplia efectividad y una buena tolerancia.
ASOCIACIÓN DE FLUCONAZOL-TINIDAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VAGINALES, SU COMPOSICIÓN, PROCESO DE PREPARACIÓN Y USO.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención está relacionada con el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor femenino y más particularmente con el uso de una asociación de compuestos que comprende fluconazol y tinidazol asociados en dosis menores a las dosis terapéuticamente utilizadas. La combinación ha demostrado tener una amplia efectividad y una buena tolerancia.

ANTecedentes de la invención

En la práctica médica las infecciones vaginales representan un problema de salud frecuente ya que el 95% de las pacientes consultan al médico por flujo vaginal. En los servicios de atención primaria de salud, estas afecciones en adolescentes, se encuentran entre las tres primeras causas de consulta, teniendo una incidencia mucho mayor en aquellas jóvenes con vida sexual activa, aunque también se ha encontrado entre adolescentes que no tienen esta condición.

Las secreciones vaginales normales se caracterizan por ser inodoras, claras, viscosas, con pH ácido menor de 4.5, no contienen necrófilos y no fluyen durante el examen con espéculo.

Entre las situaciones que favorecen las infecciones vaginales se encuentran: deficiente higiene genito-anal, nueva o múltiples parejas sexuales, baños en piscinas y tinas, embarazo, diabetes, parasitosis, incontinencia urinaria o fecal, estrés, malformaciones congénitas, uso frecuente de antibióticos, hormonas, preparaciones
contraceptivas de uso oral o tópico y vaginal, deficiencia inmunológica, vestimenta ajustada, uso de ropa de nylon, uso de aplicadores vaginales no higiénicos, etc.

Formas de presentación más frecuentes de la infección vaginal son como se muestra en la siguiente tabla:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Cuadro clínico</th>
<th>Agente etiológico</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Flujo blanquecino escaso, pH &lt; 4,5</td>
<td>Candida albicans</td>
</tr>
<tr>
<td>Prurito vulvar y/o irritación, eritema flujo amarillo profuso, pH &gt; 5</td>
<td>Trichomonas vaginalis</td>
</tr>
<tr>
<td>Prurito vulvar, flujo fétido blanco-grisáceo, pH &gt; 4,5</td>
<td>Gardnerella vaginalis</td>
</tr>
<tr>
<td>olor a aminas</td>
<td>Anaerobios (bacteroides peptostreptococos, porphyromonas) después de la adición de hidróxido de potasio Mobiluncus spp</td>
</tr>
<tr>
<td>10 % * presencia de células guías</td>
<td>Mycoplasma hominis (criterios de Amsel )</td>
</tr>
<tr>
<td>Flujo anormal, sangrado post-coital</td>
<td>Chlamydia trachomatis</td>
</tr>
</tbody>
</table>

La infección vaginal o síndrome de flujo vaginal es un proceso infeccioso de la vagina caracterizado por uno o más de los siguientes síntomas: flujo, prurito vulvar, ardor, irritación, disuria, dispareunia y fetidez vaginal; durante la infección vaginal muchas veces se encuentra que más de un microorganismo origina la presencia de infecciones vaginales mixtas.

Vulvovaginitis, vulvitis y vaginitis son términos generalmente relacionados con la inflamación de la vagina y la vulva, frecuentemente causada por hongos, bacterias y
parásitos. Definimos vulvovaginitis como la secreción de flujo anómalo e irritante, maloliente o no, que produce malestar local (picor o quemazón) y que se puede acompañar de disuria y/o dispareunia. La vulvovaginitis es el problema ginecológico más frecuente de las consultas de atención primaria. El 90% de las mujeres con sintomatología padecen de alguna clase de vaginosis bacteriana (especialmente gardnerellas), candidiasis o tricomonas. El restante 10% sufre otros trastornos: ETS, atrofia vaginal, alergias e irritación química. La vulvovaginitis candidiásica (VVC) es la causa más frecuente de vaginitis en Europa. El 85-90% de los casos son Candida Albicans. En el tratamiento inicial se utilizan agentes tópicos.

Como tratamiento inicial se utilizan agentes tópicos en cremas, tabletas vaginales y óvulos por períodos que van desde aproximadamente 7 hasta 10 días, con los óvulos y crema se consigue una tasa de curación de no más del 75%. Dada la alta incomodidad para el paciente, la presencia de efectos secundarios y a lo largo del tratamiento, se han buscado otras opciones en el tratamiento de infecciones vaginales tales como el uso de tratamientos sistémicos e incluso se busca la disminución del periodo de tratamiento. Algunos tratamientos pueden incluir el uso de clotrimazol, miconazol, fenticonazol y nistatina. En el caso de infecciones severas, recurrentes o intolerancia a la aplicación vaginal, se recomienda el uso por vía oral de ketoconazol 400 mg al día durante 5 días o itraconazol 200 mg durante 3 días o 400 mg un día o fluconazol 150 mg un día Drugs 49(6) 984-1006,1995.

En infecciones crónicas o muy severas (4 ó más episodios/año) se utiliza tratamiento oral y para evitar una recurrencia, generalmente se utiliza ketoconazol 100 mg por día durante 6 meses, cotrimazol, un óvulo vaginal al mes en la fase postmenstrual durante 6 meses o itraconazol 200 mg al
día vía oral durante 3 días en 6 ciclos. Boletín 15 de nov. del 2002 Farmacoepidemiología.

La vaginosis bacteriana representa una alteración en la flora bacteriana de la vagina que se caracteriza por una disminución de la concentración de peróxido de hidrógeno producida por los lactobacilos y un incremento en la prevalencia de Gardnerella vaginalis, y bacterias anaerobias gram negativas y que conllevan a la aparición de secreción maloliente sin presentar inflamación vulvo-vaginal. En la vaginosis bacteriana desaparecen la mayoría de los lactobacilos, aumenta el pH vaginal y existe una proliferación patógena de otras bacterias anaeróbicas. Hay cuatro bacterias asociadas a la vaginosis bacteriana: Gardnerella vaginalis, que es un anaerobio facultativo y fermentativo que aparece en un 40% de las mujeres normales, y la más frecuentemente asociada a esta patología (95%); Mobiluncus, Mycoplasma hominis como bacilos gram negativos anaerobios, y Peptostreptococcus. Por vía oral el tratamiento de elección es el metronidazol: 50 mg, cada doce horas, durante 7 días. Como pautas alternativas se utilizan 2 g de metronidazol oral en monodosis o clindamicina oral 300 mg cada 12 horas durante una semana.

La vulvovaginitis por tricomonas es un proceso causado por el protozoo móvil, flagelado, y anaerobio, llamado Trichomonas vaginalis, que se adquiere por contacto sexual. Es una causa importante de infecciones vaginales. El 50% de los pacientes (tanto hombres como mujeres) son asintomáticos en el momento del diagnóstico. Un tercio de ellos desarrollarán los síntomas en los 6 meses siguientes si no se tratan. La pauta más recomendada para el tratamiento es 2 gramos de metronidazol por vía oral en dosis única, ya sea hombre o mujer. Con este régimen terapéutico, y si se implica también a la pareja sexual se llega alcanzar hasta un 85% de efectividad. Si persiste el fracaso terapéutico se puede dar
el régimen alternativo que consiste en metronidazol 500mg cada 12 horas por 7 días. En casos de resistencias se utilizará tinidazol o furazolidona.

Teniendo en cuenta, que en una misma mujer pueden coexistir más de una forma clínica, y que el examen ginecológico no permite afirmar con seguridad la presencia de un agente etiológico en particular, el tratamiento deberá ser enfocado de forma sindrómica, a las infecciones más frecuentemente asociadas con el síndrome de flujo vaginal: trichomoniasis, candidiasis y vaginosis bacteriana ya que la infección vaginal es entonces mixta.

En la tabla 1, se resumen los tratamientos que comúnmente se utilizan:

Tabla 1

<table>
<thead>
<tr>
<th>Candidiasis</th>
<th>Trichomoniasis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>- Isoconazol 1%, crema vaginal, por 7 a 14 días.</td>
<td>- Metronidazol 250mg vía oral, 3x día, 7 días.</td>
</tr>
<tr>
<td>- Miconazol crema u óvulos por 7 días.</td>
<td>- Metronidazol 2.0g vía oral dosis única.</td>
</tr>
<tr>
<td>- Ticoconazol a 6.5%, tópico dosis única.</td>
<td>- Tinidazol 2.0g vía oral dosis única.</td>
</tr>
<tr>
<td>- Terconazol crema a 0.8% por 7 días.</td>
<td>- Secnidazol 2.0g vía oral dosis única.</td>
</tr>
<tr>
<td>- Fluconazol 150mg vía oral, un día.</td>
<td>- Asociación Miconazol + Tinidazol en forma de crema vaginal por 7 días.</td>
</tr>
<tr>
<td>- Itraconazol 400mg -1 día ó 200mg, 3 días</td>
<td>Neisseria / Clamydia</td>
</tr>
<tr>
<td>- Cetoconazol 200mg, 2 comprimidos vía oral por 5 días.</td>
<td>- Ceftriaxona 250mg IM dosis</td>
</tr>
</tbody>
</table>
oral 2 veces por día 7 días. única.
- Tinidazol 2,0g vía oral dosis única.
- Clindamicina 30mg vía oral 2 veces-7 días.
- Clindamicina 2% crema vaginal por 3/7 días.
- Azitromicina 1.0g vía oral dosis única.
- Doxicilina 100mg vía oral 2 veces, 7 días.
- Ofloxacina 300 mg vía oral 2 veces 7 días.
- Eritromicina estearato 500 mg vía oral 4 veces día, 7 días.

En el estado de la técnica existen diversas publicaciones donde se busca disminuir la duración del tratamiento.

Las patentes de los estes Unidos de América Nos. 6,416,779, 5,120,735, 6,705,270, 6,440,949 y 5,840,744 muestran diferentes tratamientos, métodos y composiciones para suministrar dosis intravaginal o transvaginal de un agente farmacéutico a la vagina, aunque es importante señalar que la aplicación vaginal puede no ser bien aceptada por la paciente.

Se sabe que los agentes activos con cualidades farmacéuticas para su uso en el tratamiento de infecciones vaginales incluyen fungicidas. Ha sido difícil lograr un potencial óptimo y efectivo en estos compuestos. Se ha encontrado que cuando se utilizan como geles, espumas, cremas, óvulos y tabletas, presentan una baja bioadherencia a las paredes de la vagina. Se cree que esto sucede porque su miscibilidad con agua y/o a la pérdida de su estabilidad física a 37°C (temperatura corporal). Concluyéndose por tanto que muestran una efectividad limitada.

En la patente de los Estados Unidos de América No. 5,536,743, se describe un compuesto que contiene metronidazol
amortiguado. Sin embargo, este compuesto sólo trata vaginosis bacteriana, el metronidazol es sólo efectivo contra bacterias y no contra hongos.

En las solicitudes de patente 2003017207 y 2003064103, se describen un compuesto que contiene un agente micótico de azol y un compuesto activo amortiguado, así como un vehículo aceptable farmacéuticamente. El mantenimiento del pH de los compuestos de esta invención se describe como de vital importancia en la invención, el cual debe mantener preferentemente entre aproximadamente 2.5 y 5.5.

El sistema amortiguador se selecciona del grupo que consiste de gluconodeltactona, ácido acético, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido propiónico, maléico,

Tal es el caso de la patente MX 188,752, en donde se describe un método terapéutico para el tratamiento de infecciones vaginales que incluye el uso de una combinación de itraconazol-secnidazol. El tratamiento descrito en la patente ya mencionada resulta largo e incluye 12 tomas durante el tratamiento por 3 días, no asegurando un cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Se describe un porcentaje de mejora del 77.77%.

En la solicitud de patente No. 02/07641, que es una solicitud copendiente de la presente solicitud, se describe la combinación farmacéutica fluconazol-tinidazol, caracterizada porque las dosis usadas son 150 mg de fluconazol y 2 g de tinidazol para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor femenino.

En la presente invención, de manera sorprendente se encontró que la asociación de los productos fluconazol y tinidazol en dosis menores a las ya conocidas, y administradas en un solo día de tratamiento en una o dos tomas, mejora en todos los aspectos los tratamientos conocidos para infecciones mixtas del aparato reproductor humano, lo cual resulta en una ventaja muy importante sobre
los tratamientos de mayor duración, ya que asegura el cumplimiento del paciente con el mayor apego al tratamiento.

Contra lo que se podría esperar, al disminuir significativamente las dosis empleadas, la efectividad de la asociación fluconazol-tinidazol se mantuvo con lo cual se logra abatir los efectos secundarios de estos medicamentos al tiempo que se mantiene la efectividad de los mismos.

Otra ventaja es que este tratamiento es de gran utilidad para el personal médico y núcleos de población que por diferentes factores cuentan solamente con acceso a un diagnostico clínico.

Una ventaja adicional es la alta posibilidad de éxito terapéutico permitiendo una pronta disminución de los síntomas, con una buena tolerancia y aceptación por parte del paciente.

**Objetos de la Invención.**

Es un objeto de la presente invención proporcionar un alivio efectivo a infecciones mixtas del aparato reproductor humano mediante el uso de una asociación de fluconazol-tinidazol en dosis menores a las ya descritas en el estado de la técnica.

Es otro objeto de la presente invención, curar este tipo de infección de una manera rápida y eficientemente.

Es otro objeto de la presente invención alcanzar la completa aceptabilidad por parte de los pacientes tratados con este tratamiento ya que la dosis es única.

Un objeto más de la invención, es evitar que el paciente abandone el tratamiento ya que se aplica en un solo día.

Un objeto adicional es el prevenir el desarrollo de complicaciones del tracto genital superior.
Es otro objeto más de la presente invención, proporcionar una composición utilizando la asociación de fluconazol-tinidazol, para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor humano, lo cual permitirá mejorar los tratamientos tradicionales ya conocidos.

Descripción de la invención.

La presente invención esta relacionada con el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor humano, masculino y femenino mediante el uso de una composición consistente en una asociación de dos productos químicos fluconazol y tinidazol, asociados en dosis menores a las conocidas. Dicha combinación ha demostrado tener una amplia efectividad.

La composición de la presente invención se administra en una toma y máxima dos, lo cual resulta en una ventaja muy importante sobre los tratamientos de mayor duración, ya que hay mayor aceptabilidad por los pacientes tratados, lo que asegura el cumplimiento del paciente con un mayor apego al tratamiento.

Fluconazol es un derivado triazólico con amplio efecto antimiético, cuyo punto de fusión está entre 138 y 140°C. Su polaridad molecular permite alcanzar una acción sistémica cuando se administra tanto por vía oral como parenteral.

En cuanto a la farmacocinética del fluconazol, éste es bien absorbido, presentando una biodisponibilidad absoluta de más del 90% y en general no se ve afectada por fármacos que modifiquen el pH gastrointestinal, tampoco se ve afectada su absorción por la ingesta de alimentos. Asimismo, se distribuye ampliamente en el organismo. Debido a una baja unión a proteínas plasmáticas, se ha visto que el fármaco se
distribuye muy bien en la vagina, ya que la relación entre el tejido vaginal y plasma después de la administración oral es de 0.94 a 1.1 (indicando que las concentraciones son prácticamente iguales), mientras que en fluido vaginal con respecto al plasma la relación es de 0.5 a 1.0 y ha mostrado ser altamente efectivo en el tratamiento de la candidiasis vaginal. En un estudio epidemiológico, realizado en 1,017 pacientes con candidiasis vaginal que recibieron una dosis de 150 mg, el fluconazol fue efectivo y bien tolerado en 91% de las pacientes. La incidencia de efectos adversos significativos fue menor a 1%.

La gran distribución en los tejidos y líquidos corporales, así como su prolongada vida media de 25 a 30 horas, son los factores que pueden explicar su eficacia, tanto a corto como a largo plazo. También contribuye a su eficacia, su prolongada vida de eliminación.

Tinidazol es un derivado 5-nitroimidazol con actividad selectiva contra bacterias anaerobias y protozoos. Tinidazol se adsorbe completamente por la vía oral y se distribuye ampliamente en todo el organismo. Tiene baja unión a proteínas, siendo ésta de alrededor del 12%. El mecanismo de acción es similar al de los derivados de nitroimidazoles que producen su efecto bactericida mediante la formación de metabolitos tóxicos, lo cual provoca ruptura del ADN. Al igual que otros antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas o afectan los ácidos nucleicos, los nitroimidazoles poseen efecto postantibiótico. Se conoce que el tinidazol es eficaz en el tratamiento de infecciones respiratorias, sepsis intra-abdominal, amebiasis, giardasis e infecciones ginecológicas provocadas por *tricomonas vaginalis*. En el tratamiento de la Vaginosis Bacteriana, donde frecuentemente encontramos asociada a *Gardnerella vaginalis*, la utilización de 2 g de tinidazol dosis única, reportó una tasa de curación
del 92%, y otros autores han utilizando la misma dosis en
esquema de 2 días consecutivos, reportado tasas del 51%.

Secnidazol tiene una actividad antiparasitaria y
actúa contra la Entamoeba histolytica, la Giardia lamblia, la
Trichomonas vaginalis y la Gardnerella vaginalis. Después de
la administración oral de una dosis única de 2 g de
secnidazol, las tasas séricas máximas se obtienen a la
tercera hora. La vida media plasmática es de unas 25 horas.
La eliminación esencialmente urinaria es lenta (50% de la
dosis ingerida se excreta en 120 horas).

La presente composición que comprende una
asociación de dos productos químicos, como el principio
activo, en dosis menores a las conocidas usualmente para el
tratamiento de infecciones vaginales por su espectro de
actividad, permite tratar tanto la vaginitis causada por
Candida sp y Trichomonas vaginalis, como la vaginosis causada
por Gardnerella y bacterias anaerobias.

Debido a las proporciones usadas en la nueva
composición de fluconazol-secnidazol se obtiene una mayor o
igual inhibición de microorganismos causantes de infecciones
vaginales mixtas con respecto a los tratamientos
convencionales y las dosis de uso conocido.

En la presente invención, la composición comprende
una asociación de fluconazol y tinidazol. La relación en
peso es de 50mg a 150 mg de fluconazol y 1000 a 2000 mg de
tinidazol. En una modalidad preferida, la relación en peso
es de 112.5 mg de fluconazol y 1500 mg de tinidazol. Estos
últimos valores representan una disminución de fluconazol de
150mg a 112.5 mg es decir 25% menos y de 2000mg a 1500mg es
decir 25% menos dosis que lo reportado en la literatura.

Es evidente para un perito en la materia que no se
podría esperar sino una disminución en el efecto terapéutico
de estos medicamentos al disminuir las dosis en las
magnitudes antes citadas, lo cual, como se demuestra más adelante, no ocurre.

La composición farmacéutica para el tratamiento de infecciones vaginales de la presente invención, se aplica preferentemente por vía oral en la amplia variedad de formas farmacéuticas tales como cápsulas, tabletas, grageas, tabletas efervescentes y tabletas sublinguales, no siendo limitativa a cada una de ellas.

De manera preferente, pero no limitante, las tabletas usadas para el tratamiento de infecciones vaginales mixtas comprenden la asociación en dosis menores a las conocidas terapéuticamente fluconazol-tinidazol y por lo menos un portador farmacéuticamente acceptable, se considera que un ingrediente alterno al tinidazol lo es el secnidazol.

Entre los portadores farmacéuticamente aceptables se cuenta, sin limitar al dióxido de silicio, variedades de glicolato, crospovidona, lauril sulfato de sodio PVP, estearato de magnesio, alcohol isopropílico.

En relación con la preparación de las cápsulas o tabletas para el tratamiento de infecciones vaginales mixtas, requieren de un proceso de fabricación no convencional, dado el uso de las proporciones no usuales y tan separadas en cantidad de fluconazol-tinidazol. El proceso debe de ser controlado para obtener una excelente uniformidad del producto. La integración de los productos químicos fluconazol-tinidazol se lleva a cabo mediante la formación de una solución aglutinante que incluye al producto químico en menor proporción y que posteriormente se usa como la solución granuladora, donde el producto en menor proporción es fluconazol. El tinidazol junto con los demás componentes son mezclados en un lecho fluido al que se le agrega la solución aglutinante para formar el granulado. Los pasos siguientes a esta etapa, son los que generalmente se emplean para la
preparación de tabletas, es decir, secado, tamizado y compresión.

Los siguientes ejemplos están destinados para ilustrar la presente invención, no siendo limitativos.

5 Ejemplos de composición:

Ejemplo 1

Se prepara una composición farmacéutica que incluye la asociación fluconazol-tinidazol en forma de tabletas con la siguiente composición:

<table>
<thead>
<tr>
<th>INGREDIENTE</th>
<th>CANTIDAD</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Tinidazol</td>
<td>500 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Fluconazol</td>
<td>37.5 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Celulosa microcristalina 101</td>
<td>60.50 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Glicolato sódico de almidón</td>
<td>6.50 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Crospovidona</td>
<td>16.25 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Lauril sulfato de sodio</td>
<td>6.50 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Polivinilpirrolidona K-30</td>
<td>19.5 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Estearato de magnesio</td>
<td>3.25 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Opadry blanco YS 7322</td>
<td>10.50 mg</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>TOTAL</strong></td>
<td>660.5 mg</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Ejemplo 2

Se prepara una composición farmacéutica que incluye la asociación fluconazol-tinidazol en forma de tabletas con la siguiente composición:

<table>
<thead>
<tr>
<th>INGREDIENTE</th>
<th>CANTIDAD</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Tinidazol</td>
<td>750 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Fluconazol</td>
<td>56.25 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Celulosa microcristalina 101</td>
<td>90.75 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Glicolato sódico de almidón</td>
<td>9.75 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Crospovidona</td>
<td>24.37 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Lauril sulfato de sodio</td>
<td>9.75 mg</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Polivinilpirrolidona K-30 29.25 mg
Estearato de magnesio 4.87 mg
Opadry blanco YS 7322 15.75 mg

TOTAL 990.74 mg

Ejemplo 3

Se prepara una composición farmacéutica de conformidad con la presente invención que incluye la asociación fluconazol-tinidazol en forma de tabletas con la siguiente composición:

<table>
<thead>
<tr>
<th>INGREDIENTE</th>
<th>CANTIDAD</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Tinidazol</td>
<td>1500 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Fluconazol</td>
<td>112.5 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Celulosa microcristalina 101</td>
<td>181.5 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Glicolato sódico de almidón</td>
<td>18.15 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Crospovidona</td>
<td>48.75 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Lauril sulfato de sodio</td>
<td>19.5 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Polivinilpirrolidona K-30</td>
<td>58.5 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Estearato de magnesio</td>
<td>9.75 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Opadry blanco YS 7322</td>
<td>31.5 mg</td>
</tr>
</tbody>
</table>

TOTAL 1981.5 mg

Ejemplo 4

Se prepara una composición farmacéutica que incluye la asociación fluconazol-Secnidazol en forma de tabletas con la siguiente composición:

<table>
<thead>
<tr>
<th>INGREDIENTE</th>
<th>CANTIDAD</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Secnidazol</td>
<td>500 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Fluconazol</td>
<td>37.5 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Celulosa microcristalina 101</td>
<td>60.50 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Glicolato sódico de almidón</td>
<td>6.50 mg</td>
</tr>
<tr>
<td>Crospovidona</td>
<td>16.25 mg</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Lauril sulfato de sodio 6.50 mg
Polivinilpirrolidona K-30 19.5 mg
Estarato de magnesio 3.25 mg
Opadry blanco YS 7322 10.50 mg
**TOTAL** 660.5 mg

**Ejemplos Farmacológicos**

Se realizó un estudio longitudinal, comparativo con asignación aleatoria simple a ciegas. El estudio incluyó 42 pacientes del sexo femenino mayores de 18 años, no embarazadas que presentaron infecciones vaginales.

Las pacientes fueron asignadas en dos grupos; el grupo 1 recibió una dosis de 150 mg de fluconazol y 2 g de tinidazol (dosis estándar) que es la dosis reportada en la solicitud copendiente de la presente solicitud. En el grupo 2 se administró una asociación con 112.5 mg de fluconazol y 1500 mg de tinidazol. Fue al segundo grupo al que se le administró la dosis de la presente solicitud, que como es evidente es una dosis baja y de sorprendentes resultados. El medicamento se administró a ambos grupos, en dos tomas durante un solo día.

A todas las pacientes se les realizó exploración ginecológica para conocer las características de la descarga vaginal y se registró la sintomatología acompañante. Se practicó cultivo vaginal pre y post tratamiento. Se recomendó a las pacientes evitar las relaciones sexuales en el intervalo de la toma de los cultivos vaginales.

La sintomatología inicial a evaluar fue olor, prurito, irritación vulvar, dispareunia, secreción vaginal, la cual disminuyó significativamente después del tratamiento.

Los resultados del cultivo inicial se muestran en el siguiente cuadro:
<table>
<thead>
<tr>
<th>Infección</th>
<th>No. De casos</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Gardnerella Vaginalis</td>
<td>29</td>
</tr>
<tr>
<td>Gardnerella y Actinomyces</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Gardnerella y Candida</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Gardnerella y Micrococcus</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Vaginosis Bacteriana</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>Vaginosis B. Y Levaduras</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Vaginosis B. Y Proteus</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Vaginosis B. Y Micrococcus</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Vaginosis B. Y E. Coli</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Trichomonas Vaginalis</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Tricomonas V.+ Gardnerella + E.Coli</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Total de número de casos</td>
<td>42</td>
</tr>
</tbody>
</table>

La respuesta al tratamiento fue la siguiente:

Para el grupo que tomó la dosis estándar, la erradicación microbiológica fue de un 82%, mientras que en el grupo en el que se administró la dosis de la presente invención, se obtuvo una erradicación del 80%, lo que demostró que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, como se demuestra en la tabla 2.

### Tabla 2. Comparativa de la eficacia de los tratamientos

<table>
<thead>
<tr>
<th>Erradicación de los Gérmenes, sensibles al tratamiento</th>
<th>Tratamientos</th>
<th>Dosis inventiva</th>
<th>Dosis Estándar</th>
<th>Total</th>
<th>p value</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Si</td>
<td></td>
<td>16 (80%)</td>
<td>18 (82%)</td>
<td>34</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>No</td>
<td>4 (20%)</td>
<td>4 (18%)</td>
<td>8</td>
<td>0.8690</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>----</td>
<td>---------</td>
<td>---------</td>
<td>---</td>
<td>--------</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Total</td>
<td>20 (100%)</td>
<td>22 (100%)</td>
<td>42</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

En relación con los efectos adversos, solamente un paciente reportó mareo y 3 reportaron epigastralgia, los cuales fueron transitorios.

La combinación fluconazol y tinidazol demostró ser eficaz en el tratamiento de los géneros más frecuentemente encontrados en la práctica clínica de infecciones del aparato reproductor, tanto en la dosis estándar como en las dosis bajas y los eventos adversos no se consideran importantes. Lo anterior se debe a que las concentraciones mínimas inhibitorias de esta composición permiten alcanzar un porcentaje de erradicación similar a los porcentajes de erradicación ya conocidos alcanzados con dosis de fluconazol 150 mg y tinidazol 2.0 g.

Con la presente invención se encontró de manera inesperada que a menores dosis a las ya conocidas de los compuestos químicos fluconazol-tinidazol se obtienen los mismos efectos terapéuticos con menores efectos adversos.

Se considera que la presente invención incluye otras modalidades que no se describen específicamente y que esta descripción no debe interpretarse como limitada por los ejemplos anteriores o las modalidades preferidas.
REIVINDICACIONES

1. Una asociación farmacéutica de tinidazol y fluconazol y/o un estereoisómero o una mezcla estereoisómera aceptable de los mismos, caracterizada porque el fluconazol está presente en una cantidad de 50mg a menos de 150mg y el tinidazol está presente en una cantidad 1000mg a menos de 2000 mg.

2. Una asociación farmacéutica de secnidazol y fluconazol y/o un estereoisómero o una mezcla estereoisómera aceptable de los mismos, caracterizada porque el fluconazol está presente en una cantidad de 50mg a menos de 150 mg y el secnidazol está presente en una cantidad de 1000mg a menos de 2000 mg.

3. El uso de la asociación de farmacéutica de la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor humano.

4. El uso de la asociación de farmacéutica de la reivindicación 2, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor humano.

5. El uso de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque comprende aproximadamente 112.5mg de fluconazol y aproximadamente 1.5g de tinidazol.

6. El uso de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque comprende aproximadamente 112.5mg de fluconazol y aproximadamente 1.5g de secnidazol.

7. Una composición farmacéutica homogénea para administrarse como dosis única oral para utilizarse en el tratamiento de infecciones mixtas del aparato reproductor humano que comprende portadores farmacéuticamente aceptables y 6% ± 2% en peso de fluconazol con base en el peso total de la composición, preferentemente 5.6%.
8. La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque además comprende 75% ± 20% en peso de tinidazol con base en el peso total de la composición, preferentemente 75%.

9. La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque además comprende 75% ± 20% en peso de secnidazol con base en el peso total de la composición, preferentemente 75%.

10. La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque comprende aproximadamente 5.6% en peso de fluconazol y aproximadamente 75% en peso de tinidazol con base en el peso total de la composición.

11. La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque comprende aproximadamente 5.6% en peso de fluconazol y aproximadamente 75% en peso de secnidazol con base en el peso total de la composición.

12. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, caracterizada porque las infecciones mixtas son causadas por Gardnerella Vaginalis, Actinomycetes, Cándida, Micrococcus, Levaduras, Proteus, Micrococcus, E. Coli, Trichomonas Vaginalis y Trichomonas V y microorganismos que están presentes en vaginitis y vaginosis.

13. La composición de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque la composición se administra en forma de tabletas.

14. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada además porque los portadores farmacéuticamente aceptables comprenden celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, crospovidona, laurel sulfato de sodio, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio y opadry blanco.
15. Un método para el tratamiento de enfermedades infecciosas mixtas del aparato reproductor humano, que comprende administrar la composición de la reivindicación 5 a un paciente que sufre de tales enfermedades.

16. El método para el tratamiento de enfermedades infecciosas de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque comprende aproximadamente 112.5mg de fluconazol y aproximadamente 1.5 g de tinidazol.

17. El método para el tratamiento de enfermedades infecciosas de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque comprende aproximadamente 112.5mg de fluconazol y aproximadamente 1.5 g de secnidazol.

18. El método para el tratamiento de enfermedades infecciosas de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, caracterizado porque las infecciones mixtas son causadas por Gardnerella Vaginalis, Actinomyces, Cándida, Micrococcus, Leveduras, Proteus, Micrococcus, E. Coli, Trichomonas Vaginalis y Tricomonas V. y microorganismos que están presentes en vaginitis y vaginosis.

19. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque la composición se administra en forma de una tableta.

20. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque se administra en una dosis única y en un solo día.
**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

<table>
<thead>
<tr>
<th>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>IPC7 A61K31/4196, 31/4168, A61P31/10, 33/04</td>
</tr>
<tr>
<td>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>B. FIELDS SEARCHED</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</td>
</tr>
<tr>
<td>IPC7 A61K, A61P</td>
</tr>
<tr>
<td>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</td>
</tr>
</tbody>
</table>

| CIBEPAT, EPDOC, WPI, MEDLINE |

<table>
<thead>
<tr>
<th>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Category*</td>
</tr>
<tr>
<td>P,X</td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search:

14 March 2005 (14.03.05)

Date of mailing of the international search report:

19 April 2005 (19.04.05)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.
**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

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

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

1. **X** Claims Nos.: 15-20
   because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
   Claims 15-20 relate to a method for treatment of the human or animal body by therapy. The search was carried out taking into consideration the possible effects of the composition.

2. □ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. □ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. □ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. □ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. □ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. □ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  
□ The additional search fees were accompanied by the applicant’s protest.

□ No protest accompanied the payment of additional search fees.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Patent document cited in search report</th>
<th>Publication date</th>
<th>Patent family member(s)</th>
<th>Publication date</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA 2402267 A1</td>
<td>13.09.2001</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 10011081 A1</td>
<td>13.09.2001</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 4648401 A</td>
<td>17.09.2001</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>NO 20024271 A</td>
<td>18.10.2002</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CZ 20023001 A3</td>
<td>13.11.2002</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>MX P</td>
<td>09.12.2002</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 1267932 A1</td>
<td>02.01.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 20010919354</td>
<td>28.02.2001</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ZA 200207213 A</td>
<td>26.02.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>SK 12762002 A3</td>
<td>01.04.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CN 1416353 A</td>
<td>07.05.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>US 2003086881 A1</td>
<td>08.05.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>BR 0108981 A</td>
<td>03.06.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HU 0300135 A2</td>
<td>28.06.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 2003525910 T</td>
<td>02.09.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EE 200200482 A</td>
<td>16.02.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AT 259660 T</td>
<td>15.03.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 50101510 D</td>
<td>25.03.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DK 1267932 T</td>
<td>01.06.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ES 2211792 T</td>
<td>16.07.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PT 12676932 T</td>
<td>30.07.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>NZ 521226 A</td>
<td>27.08.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>SI 1267932 T</td>
<td>31.08.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PL 359705 A1</td>
<td>06.09.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HR 20020731 A2</td>
<td>31.12.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>24.12.2001</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)
INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
CIP\(^7\) A61K31/4196, 31/4168, A61P31/10, 33/04
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
CIP\(^7\) A61K, A61P

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

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

<table>
<thead>
<tr>
<th>Categoría*</th>
<th>Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes</th>
<th>Relevante para las reivindicaciones nº</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>P, X</td>
<td>MX 2002007641 (ALPARIS SA DE C.V) 30.04.2004, reivindicaciones.</td>
<td>1, 3, 4, 7, 8, 10, 12-14, 15, 18-20.</td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
<td>US 2001046478 A (BOHN ET AL) 29.11.2001, ejemplos, reivindicaciones 1-5.</td>
<td>1, 2, 7-14.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

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

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional: 14 Marzo 2005 (14.03.2005)
Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional: 19 ABR 2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional:
O.E.P.M.
C/Paraná 1, 28071 Madrid, España.
Nº de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado:
H. Aylagas Cancio
Nº de teléfono + 34 91 3495475

Formulario PCT/ISA/2/10 (segunda hoja) (Enero 2004)
INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

De conformidad con el artículo 17(2)(a), algunas reivindicaciones no han podido ser objeto de búsqueda por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones n°°. 15-20
   se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
   Las reivindicaciones 15-20 se refieren a un método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal.
   La búsqueda se ha realizado considerando los posibles efectos de las composiciones.

2. ☐ Las reivindicaciones n°°:
   se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:

3. ☐ Las reivindicaciones n°°:
   son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.

2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda pueden serlo sin un esfuerzo particular que justifique una tasa adicional, esta Administración no ha invitado al pago de ninguna tasa de esta naturaleza

3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°°.

4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°°.

Indicación en cuanto a la protesta

☐ Las tasas adicionales han sido acompañadas de una protesta por parte del solicitante.

☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

Formulario PCT/ISA/210 (continuación de la primera hoja (2)) (Enero 2004)
<table>
<thead>
<tr>
<th>Documento de patente citado en el informe de búsqueda</th>
<th>Fecha de publicación</th>
<th>Miembro(s) de la familia de patentes</th>
<th>Fecha de publicación</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA 2402267 A1</td>
<td>13.09.2001</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 10011081 A1</td>
<td>13.09.2001</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 4648401 A</td>
<td>17.09.2001</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>NO 20024271 A</td>
<td>18.10.2002</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CZ 20023001 A3</td>
<td>13.11.2002</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>MX P</td>
<td>09.12.2002</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 1267932 A1</td>
<td>02.01.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 20010919354</td>
<td>28.02.2001</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ZA 200027213 A</td>
<td>26.02.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>SK 12762002 A3</td>
<td>01.04.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CN 1416553 A</td>
<td>07.05.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>US 2003086881 A1</td>
<td>08.05.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>BR 0108981 A</td>
<td>03.06.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HU 0300135 A2</td>
<td>28.06.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 2003525910 T</td>
<td>02.09.2003</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EE 200200482 A</td>
<td>16.02.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AT 259660 T</td>
<td>15.03.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 50101510 D</td>
<td>25.03.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DK 1267932 T</td>
<td>01.06.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ES 2211792 T</td>
<td>16.07.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PT 1267932 T</td>
<td>30.07.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>NZ 521226 A</td>
<td>27.08.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>SI 1267932 T</td>
<td>31.08.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PL 359705 A1</td>
<td>06.09.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HR 20020731 A2</td>
<td>31.12.2004</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>24.12.2001</td>
</tr>
</tbody>
</table>