



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 150**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/4168 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61P 33/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04808700 .1**

96 Fecha de presentación : **17.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1712229**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.10.2006**

54

Título: **Asociación de fluconazol-tinidazol para el tratamiento de infecciones vaginales, su composición, proceso de preparación y uso.**

30

Prioridad: **22.01.2004 US 762616**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.11.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.11.2009

73

Titular/es: **Alparis S.A. de C.V.**
Lope de Vega nº 117-1002
Col Chapultepec Morales, D.F. 11570, MX

72

Inventor/es: **Hernández Ramírez, Luisa;**
Arzola Paniagua, Angélica;
García Salgado López, Raúl E. y
Poot López, Fernando

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 280 150 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 280 150 T3

DESCRIPCIÓN

Asociación de fluconazol-tinidazol para el tratamiento de infecciones vaginales, su composición, proceso de preparación y uso.

Campo de la invención

La presente invención esta 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 neutrófilos 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:

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

ES 2 280 150 T3

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.

5

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 *Trichomonas*. 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.

15

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 período 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.

25

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.

30

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 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 una 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.

40

La vulvovaginitis por *trichomonas* es un proceso causado por el protozoo móvil, flagelado, y anaerobio, llamado *Trichomona 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 500 mg cada 12 horas por 7 días. En casos de resistencias se utilizará tinidazol o furazolidona.

50

Teniendo en cuenta, que en una misma mujer pueden coexistir mas 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 mas frecuentemente asociadas con el síndrome de flujo vaginal: trichomoniasis, candidiasis y vaginosis bacteriana ya que la infección vaginal es mixta.

55

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

60

65

TABLA 1

<p>5 Candidiasis</p> <p>10 - Isoconazol 1%, crema vaginal, por 7 a 14 días.</p> <p>15 - Miconazol crema u óvulos por 7 días.</p> <p>20 - Tioconazol a 6.5%, tópico dosis única.</p> <p>25 - Terconazol crema a 0.8% por 7 días.</p> <p>30 - Fluconazol 150mg vía oral, un día.</p> <p>35 - Itraconazol 400mg –1 día ó 200mg, 3 días</p> <p>40 - Cetoconazol 200mg, 2 comprimidos vía oral por 5 días.</p>	<p>Trichomoniasis</p> <p>- Metronidazol 250mg vía oral, 3x día, 7 días.</p> <p>- Metronidazol 2.0g vía oral dosis única.</p> <p>- Tinidazol 2.0g vía oral dosis única.</p> <p>- Secnidazol 2.0g vía oral dosis única.</p> <p>- Asociación Miconazol + Tinidazol en forma de crema vaginal por 7 días.</p>
<p>35 Gardneerlla</p> <p>40 - Metronidazol 500mg vía oral 2 veces por día 7 días.</p> <p>45 - Tinidazol 2,0g vía oral dosis única.</p> <p>50 - Clindamicina 30mg vía oral 2 veces-7 días.</p> <p>- Clindamicina 2% crema vaginal por 3/7 días.</p>	<p>Neisseria / Clamydia</p> <p>- Ceftriaxona 250mg IM dosis única.</p> <p>- Azitromicina 1.0g vía oral dosis única.</p> <p>- Doxocilina 100mg vía oral 2 veces, 7 días.</p> <p>- Ofloxacina 300 mg vía oral 2 veces 7 días.</p> <p>- Eritromicina estearato 500 mg vía oral 4 veces día, 7 días.</p>

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

60 Las patentes de los Estados 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.

65 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.

ES 2 280 150 T3

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.

5 En las solicitudes de patente 2003017207 y 2003064103, se describe 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.

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

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%.

15 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.

20 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 diagnóstico clínico.

30 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

40 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.

45 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.

50 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

60 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.

65 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.

ES 2 280 150 T3

Fluconazol es un derivado triazólico con amplio efecto antimicótico, cuyo punto de fusión esta 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, giardiasis e infecciones ginecológicas provocadas por *trichomona 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 *Trichomona 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 *Trichomona vaginalis*, como la vaginosis causada por *Gardnerella* y bacterias anaerobias.

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

En la presente invención, la composición comprende una asociación de fluconazol y tinidazol. La relación en peso es de 50 mg 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 150 mg a 112.5 mg es decir 25% menos y de 2000 mg a 1500 mg 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 aceptable, 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

ES 2 280 150 T3

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.

5

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

Ejemplos de composición

10

Ejemplo 1

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

15

INGREDIENTE	CANTIDAD
Tinidazol	500 mg
Fluconazol	37,5 mg
Celulosa microcristalina 101	60,50 mg
Glicolato sódico de almidón	6,50 mg
Crospovidona	16,25 mg
Lauril sulfato de sodio	6,50 mg
Polivinilpirrolidona K-30	19,5 mg
Estearato de magnesio	3,25 mg
Opadry blanco YS 7322	10,50 mg
TOTAL	660,5 mg

50

55

60

65

ES 2 280 150 T3

Ejemplo 2

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

5

INGREDIENTE	CANTIDAD
Tinidazol	750 mg
Fluconazol	56,25 mg
Celulosa microcristalina 101	90,75 mg
Glicolato sódico de almidón	9,75 mg
Crospovidona	24,37 mg
Lauril sulfato de sodio	9,75 mg
Polivinilpirrolidona K-30	29,25 mg
Estearato de magnesio	4,87 mg
Opadry blanco YS 7322	15,75 mg
TOTAL	990,74mg

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 280 150 T3

Ejemplo 3

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

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

INGREDIENTE	CANTIDAD
Tinidazol	1500 mg
Fluconazol	112,5 mg
Celulosa microcristalina 101	181,5 mg
Glicolato sódico de almidón	18,15 mg
Crospovidona	48,75 mg
Lauril sulfato de sodio	19,5 mg
Polivinilpirrolidona K-30	58,5 mg
Estearato de magnesio	9,75 mg
Opadry blanco YS 7322	31,5 mg
TOTAL	1981,5 mg

ES 2 280 150 T3

Ejemplo 4

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

INGREDIENTE	CANTIDAD
Secnidazol	500 mg
Fluconazol	37,5 mg
Celulosa microcristalina 101	60,50 mg
Glicolato sódico de almidón	6,50 mg
Crospovidona	16,25 mg
Lauril sulfato de sodio	6,50 mg
Polivinilpirrolidona K-30	19,5 mg
Estearato 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.

ES 2 280 150 T3

Los resultados del cultivo inicial se muestran en el siguiente cuadro:

Infección	No. De casos
<i>Gardnerella Vaginalis</i>	29
<i>Gardnerella y Actinomyces</i>	1
<i>Gardnerella y Candida</i>	3
<i>Gardnerella y Micrococcus</i>	1
<i>Vaginosis Bacteriana</i>	2
<i>Vaginosis B. Y Levaduras</i>	1
<i>Vaginosis B. Y Proteus</i>	1
<i>Vaginosis B. Y Micrococcus</i>	1
<i>Vaginosis B. Y E. Coli</i>	1
<i>Trichomonas Vaginalis</i>	1
<i>Tricomonas V. + Garnerella + E.Coli</i>	1
Total de número de casos	42

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

Erradicación de los Gérmenes, sensibles al tratamiento	Tratamientos			Valor P
	Dosis inventiva	Dosis Estándar	Total	
Si	16 (80%)	18 (82%)	34	0.8690
No	4 (20%)	4 (18%)	8	
Total	20 (100%)	22 (100%)	42	

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

La combinación fluconazol y tinidazol demostró ser eficaz en el tratamiento de los gérmenes 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 inhi-

ES 2 280 150 T3

bitorias 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.

5 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.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 280 150 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende tinidazol y fluconazol y/o un estereoisómero o una mezcla estereoisómera aceptable de los mismos, la composición comprende de 50 mg a menos de 150 mg de fluconazol y de 1000 mg a menos de 2000 mg de tinidazol.
- 10 2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende 112.5 mg de fluconazol y 1500 mg de tinidazol con base en el peso total de la composición y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 3. La composición de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque la composición es adecuada para administración en forma de tabletas.
- 15 4. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes **caracterizada** porque es adecuada para administración como una sola dosis oral.
- 20 5. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, **caracterizada** porque los portadores farmacéuticamente aceptables comprenden celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, crospovidona, lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio y opadry blanco.
- 25 6. El uso de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor humano.
- 25 7. El uso de conformidad con la reivindicación 6, para el tratamiento de enfermedades infecciosas mixtas en el aparato reproductor humano de un paciente que las padece.
- 30 8. El uso de conformidad con la reivindicación 7, en donde las infecciones mixtas son causadas por *Gardnerella Vaginalis*, *Actinomyces*, *Candida*, *Micrococcus*, *Levaduras*, *Proteus*, *Micrococcus*, *E. Coli*, *Trichomonas Vaginalis*, *Tricomona V.*, o microorganismos que están presentes en las enfermedades vaginitis o vaginosis.
- 35 9. El uso de conformidad con la reivindicación 8, en donde la composición es adecuada para administración en una dosis única y en un solo día.
- 35 10. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa en el aparato reproductor humano.
- 40 11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, para uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas mixtas en el aparato reproductor humano de un paciente que padece tales enfermedades.
- 45 12. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, para uso en el tratamiento de infecciones mixtas causadas por *Gardnerella Vaginalis*, *Actinomyces*, *Candida*, *Micrococcus*, *Levaduras*, *Proteus*, *Micrococcus*, *E. Coli*, *Trichomonas Vaginalis*, *Tricomona V.*, o microorganismos que están presentes en las enfermedades vaginitis o vaginosis.
- 50 13. La composición de conformidad con la reivindicación 12, **caracterizada** porque la composición es adecuada para administración en una dosis única y en un solo día.
- 55
- 60
- 65