

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 280**

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

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.09.2009 PCT/IB2009/006738**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.03.2010 WO10026469**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2009 E 09811170 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2329819**

54 Título: **Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de infecciones de transmisión sexual**

30 Prioridad:

**04.09.2008 MX 2008011321**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**05.12.2019**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V  
(100.0%)**

**Andrés Bello 45-10, Col. Chapultepec Polanco  
Distrito Federal 11560 , MX**

72 Inventor/es:

**GARCÍA SALGADO LÓPEZ, RAÚL;  
ARZOLA PANIAGUA, ANGÉLICA;  
SENOSIAIN PELÁEZ, JUAN PABLO y  
BARRANCO HERNÁNDEZ, GUSTAVO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 734 280 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).

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de infecciones de transmisión sexual

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral sólida que comprende la combinación fluconazol, tinidazol y clindamicina y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que el contenido de excipientes farmacéuticamente aceptables es significativamente menor que el contenido que los agentes activos; y a dicha composición para la administración oral con actividad terapéutica para su uso en el tratamiento de infecciones de transmisión sexual.

**Antecedentes de la invención**

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

15 Estas enfermedades no tienen efectos homogéneos, algunas pueden ser graves, causando dolor crónico, esterilidad, infertilidad, enfermedad pélvica inflamatoria, si se dan durante el embarazo pueden causar aborto, parto inmaduro, embarazo ectópico, entre otras. Por lo tanto, si no se previenen, diagnostican o tratan pronto, contribuyen al incremento de la morbilidad y de la mortalidad de mujeres y hombres.

20 Los estudios de prevalencia de infecciones de transmisión sexual (ITS) presentados por Villagrana-Zesati en "Sexually Transmitted Infectious diseases, 2008" indican que las dos principales infecciones son la candidiasis y la vaginosis bacteriana con incidencias del 39 % y del 30 % respectivamente, seguidas de infecciones cuyos agentes etiológicos son *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* y *Trichomonas vaginalis*. Cabe mencionar que la infección mixta ocupa el tercer lugar en frecuencia de infecciones, asociando candidiasis con vaginosis bacteriana o bien candidiasis con tricomoniasis.

25 Otros informes de diversos autores tanto nacionales como extranjeros, indican que dentro de las infecciones fúngicas, *Candida albicans* es el agente más frecuente y dentro de las infecciones bacterianas la vaginosis bacteriana es la más frecuente seguida de otros microorganismos como micoplasma, *Chlamydia* y *Trichomonas*.

**Tabla 1. Principales enfermedades causadas por infecciones de transmisión sexual.**

Infección	Agente causante y manifestación clínica	Tratamiento (dosis habitual recomendada)
Candidiasis vulvovaginal	El agente causante principal es <i>Candida albicans</i> , otros que pueden presentarse son: <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> .  Manifestaciones clínicas: Incluyen prurito, ardor, edema vulvar, fisuras y abrasiones.	- Butaconazol 2 %; crema vaginal durante 3 días. - Clotrimazol 1 %; crema o comprimido vaginal 7 a 14 días. - Clotrimazol comprimido vaginal, dos comprimidos / día durante 3 días. - Isoconazol 1 %, crema vaginal durante 7 días - Itraconazol 200 mg durante 3 días. - Miconazol 2 %; Crema vaginal durante 7 días.
	La secreción vaginal es blanquecina, espesa, con grumos que se observa adherida al cuello uterino, a las paredes vaginales y la vulva	- Nistatina 100000 UI; Comprimido vaginal. Un compr. durante 14 días - Tioconazol 6,5%; crema vaginal, una dosis. - Terconazol 0,4, crema vaginal 0,4 % durante 7 días; 0,8 % durante 3 días. - Fluconazol 150 mg, comprimido; Dosis única.

(continuación)

Infección	Agente causante y manifestación clínica	Tratamiento (dosis habitual recomendada)
Vaginosis bacteriana	El agente principal es <u>Gardnerella vaginalis</u> y adicionalmente bacilos Gram negativos anaerobios.  Manifestaciones clínicas: leucorrea (líquido blanco grisáceo, homogéneo, en moderada o abundante cantidad).	Antibióticos:  - Crema de clindamicina 2 %, dosis diaria, durante 5 días;  - Cápsula de clindamicina de 300 mg, dos veces al día durante 7 días;  - Óvulos de clindamicina de 100 mg, una dosis diaria durante 3 días.  - Metronidazol; 2 cápsulas al día durante 7 días; aplicación de gel durante 7 días.
Clamidiasis	El agente causante principal es la bacteria Gram positiva <u>Chlamydia</u> en tres especies <u>C. trachomatis</u> , <u>C. muridarum</u> y <u>C. suis</u>  Es una bacteria intracelular estricta  Manifestaciones clínicas: Puede ser asintomática. Las secuelas pueden dar como resultado infecciones graves, tales como enfermedad pélvica inflamatoria, embarazo ectópico e infertilidad.	-Azitromicina, 1 g, dosis oral única  -Clindamicina HCl, 450 mg, 4 dosis/día durante 10 o 14 días  -Eritromicina, 500 mg, cápsula, 4 dosis al día durante 7 días.  -Ofloxacina, 300 mg, cápsula, dos al día durante 7 días.  -Levofloxacina. 500 mg, cápsula, una dosis al día durante 7 días.  -Doxiciclina, 100 mg, cápsula, dos al día durante 7 días.
Tricomoniasis	El agente causante principal es el protozoo <u>Trichomona vaginalis</u>	Metronidazol, cápsula, 2 g, dosis única; 500 mg dos al día durante 7 días.  Tinidazol, cápsula, 2 g dosis única

5 *Chlamydia trachomatis* es una bacteria intracelular estricta, por lo que originalmente en su identificación fue considerada un virus. Esta condición dificulta su estudio ya que no se puede cultivar sobre medio artificial, por lo que, la utilización de cultivos celulares es la forma más adecuada de estudiarla, aunque no la más accesible. Otra técnica consiste en la inmunofluorescencia directa. Actualmente la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de hibridación de ácidos nucleicos ya que demostró ser la más sensible.

10 La enfermedad causada por *Chlamydia* a menudo es asintomática, o los síntomas son tan leves que muchos pacientes que tienen la enfermedad no se dan cuenta hasta que desarrollan una afección más grave. Se estima que el 75 % de las mujeres y el 50 % de los hombres que padecen una infección por *Chlamydia* no advierten síntomas.

15 Los síntomas en las mujeres, cuando se presentan, son los siguientes: leucorrea anómala, sangrado vaginal anómalo, dolor o ardor al orinar o dolor en la parte baja del abdomen, especialmente durante las relaciones sexuales. La infección por *Chlamydia* en los hombres puede provocar: inflamación o hipersensibilidad testicular, posiblemente síntomas de epididimitis que puede causar esterilidad, uretritis, infección interna del pene que puede causar dolor y dificultad para orinar.

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

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

Principio activo	Presentación	Dosis
Fluconazol - tinidazol	Comprimido oral 150 mg/2.000 mg	Dosis única

(continuación)

Principio activo	Presentación	Dosis
Itraconazol-Secnidazol	Cápsulas orales 33,3 mg/166,6 mg	Cada 12 horas durante 3 días
Tioconazol - Tinidazol	Comprimido vaginal 100 mg/150 mg	Cada 12 horas durante 3 días
Clindamicina-Ketoconazol	Óvulos 100 mg/400 mg	1 dosis al día durante 7 días

5 PEPIN y col. ("The syndromic management of vaginal discharge using single-dose treatments: a randomized controlled trial in West Africa", BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006, vol. 84, n.º 9, páginas 729-738) desvela que la combinación oral de una vez al día de fluconazol y tinidazol es eficaz en el tratamiento de infecciones vulvovaginales de transmisión sexual.

10 ANKIRSKAYA y col. ("Diflucan-150: Experience with the treatment and prevention of vaginal candidiasis", DATABASE BIOSIS; BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1998, Database accession no. PREV199800343591; XP002655070) desvelan fluconazol para su uso en el tratamiento y la prevención de candidiasis vaginal.

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

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

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

20 MASHBURN y col. ("Etiology, Diagnosis, and Management of Vaginitis", JOURNAL OF MIDWIFERY & WOMEN'S HEALTH, ELSEVIER, 2006, vol. 51, n.º 6, páginas 423-430) desvela un tratamiento oral de 7 días de enfermedades de transmisión sexual con clindamicina. El documento EP 1712229 A1 desvela una combinación de tinidazol y fluconazol para su uso en un tratamiento de un día de enfermedades infecciosas mixtas en el sistema reproductor humano. También desvela clindamicina para su uso en el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual tales como *Gardnerella*, en las que dicho tratamiento requiere la administración oral de 300 mg de clindamicina, dos veces al día, durante una semana.

25 La clindamicina puede provocar efectos secundarios pasajeros, aunque pueden ser moderadamente importantes. Los efectos más comunes son: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, flatulencia, exantema, prurito.

30 La azitromicina es otro antibiótico usado frente a infecciones de transmisión sexual no complicadas debidas a *Chlamydia Trachomatis*.

35 En el estado de la técnica la patente de EE.UU 7.094.431 se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de reparación de la piel median aplicación tópica preferentemente, aunque también se menciona la administración oral. Esta formulación se puede administrar por vía oral o no oral, y puede contener: óxido de zinc, vitaminas liposolubles (A, D, E o K), un agente antibacteriano, un agente antifúngico y una cantidad eficaz de un bloqueador de canales de calcio como el nifedipino.

A diferencia de este documento, la presente invención se caracteriza por ser una composición farmacéutica oral que comprende la combinación de los principios activos fluconazol, tinidazol y clindamicina para su uso en el tratamiento de infección vulvovaginal mixta y de enfermedades de transmisión sexual en una dosis diaria.

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

45 A diferencia de este documento, la presente invención atiende un amplio espectro de infecciones fúngicas y bacterianas, y las provocadas por microorganismos aerobios o anaerobios como *Chlamydia*, *Gardnerella vaginalis*, bacilos y cocos Gram negativos, Gram positivos, *Peptostreptococcus*, micoplasmas genitales y *mobiluncus*, con un

alto porcentaje de erradicación y efectividad en un esquema muy corto de tratamiento.

La combinación novedosa entre fluconazol, tinidazol y clindamicina no se ha documentado hasta la fecha. En el estado de la técnica existen diversos estudios que incluyen combinaciones de fármacos que no atienden completamente y sin un alto grado de efectividad, las condiciones de infecciones de transmisión sexual o infecciones vulvovaginales mixtas.

- Malhotra (2003), trabajó en combinaciones de ciprofloxacino y tinidazol aplicado durante siete días y fluconazol-azitromicina-secnidazol en forma de un kit y la combinación de doxicilina y metronidazol durante varios días.
- Ariella Baylson (2004) realizó un estudio sobre el tratamiento con tinidazol para infecciones recurrentes causadas por vaginosis bacteriana.

10 - Livengood (2007) estudió dos regímenes de tratamiento de tinidazol para vaginosis bacteriana.

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

A diferencia de estos estudios para el tratamiento de infecciones vaginales, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de fluconazol, tinidazol y clindamicina, para su uso en el tratamiento de infecciones de transmisión sexual. Esta composición se aplica en un solo día, presenta un amplio espectro y da como resultado una disminución de la reincidencia infecciosa. La infección de transmisión sexual se selecciona del grupo que consiste en candidiasis, tricomoniasis, micoplasma, clamidiasis, vaginosis bacteriana, enfermedades causadas por *Gardnerella vaginalis* e infecciones vulvovaginales mixtas. La clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables están en una dosis total de 300 a 2400 mg.

- Workowski, K.A et. Al. (2006; 55 RR11) en su documento "Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Morbidity and Mortality Weekly Report 2006;55, RR11", presenta una guía para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (ITS). En esta guía hay tratamientos individuales y combinados que erradican varias afecciones cervicovulvovaginales mixtas. Sin embargo, los tiempos de tratamiento del tratamiento combinado es de más de un día y adicionalmente la guía no menciona el uso de la combinación de fluconazol, tinidazol y clindamicina.

25 La combinación novedosa de fluconazol, tinidazol y clindamicina no se ha documentado hasta la fecha. La presente invención farmacéutica presenta ventajas significativas sobre las formulaciones existentes para las ITS, tales como:

- Un efecto de amplio espectro, debido a que la combinación permite al médico atacar de manera fiable y segura (en términos farmacéuticos) las infecciones de vulvovaginitis mixtas, sin tener que esperar a los resultados de los ensayos de laboratorio.
- Disminución de la posibilidad de fallo debido a discontinuación del tratamiento por el régimen simplificado de tratamiento de un solo día.
- El tratamiento de un día es más fácil de aceptar por la pareja en comparación con tratamientos que duran más de un día, tal como el tratamiento con clindamicina, que de acuerdo con la técnica anterior, se administra al menos dos veces al día durante 7 días.
- La combinación se absorbe por completo en el tracto gastrointestinal, lo que permite lograr concentraciones en plasma sin ninguna competición entre los principios activos. Este efecto tiene lugar con o sin ingestión de alimento, lo que da como resultado que no haya limitaciones en el momento de administrar el producto.
- La combinación de fluconazol-tinidazol-clindamicina no interacciona en el proceso de eliminación o en la vida promedio de cada uno de los principios activos. Se descubrió que esto permite una adecuada contribución de los efectos terapéuticos en la combinación, sin comprometer la salud del paciente.
- La composición farmacéutica tiene al menos un agente activo en una cantidad menor de la dosis total habitual, como es el caso de usar una dosis menor de clindamicina en un tratamiento de un solo día, lo que lleva a que se presente menos efectos adversos.
- La combinación es estable y cumple con las especificaciones farmacéuticas tales como: aspecto, uniformidad de contenido, disolución, valoración; esto se logra a pesar de que la composición contiene un mayor contenido de principio activo que de excipientes.
- En la presente invención, la composición farmacéutica es estable fisicoquímicamente y cumple con las especificaciones farmacéuticas. En una realización preferida, el contenido de los excipientes no es mayor al 40 % en peso de la dosis unitaria.

## 50 JUSTIFICACIÓN DE LA INVENCION

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

55 Sorprendentemente, en la presente invención, la composición con la asociación de fluconazol, tinidazol y clindamicina es terapéuticamente eficaz, aunque la clindamicina se encuentra en una dosis significativamente menor

5 en comparación con las dosis habituales y aunque se administra en un tratamiento de un solo día. Esto mejora el esquema de atención de estas enfermedades con respecto a los tratamientos conocidos. El alcance terapéutico para el espectro de microorganismos incluye *Gardnerella vaginalis* y Chlamydia, lo que da como resultado una ventaja muy importante sobre los tratamientos a largo plazo porque se asegura el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

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

10 Un reto técnico superado por la presente invención, es incluir la asociación fluconazol, tinidazol y clindamicina o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas en una sola dosis unitaria y con un menor contenido de excipientes.

Adicionalmente la presente composición ofrece una alta eficacia terapéutica que permite una disminución rápida de los síntomas tiene una buena tolerancia y resulta más aceptable por parte del paciente.

15 Otro reto superado por la presente invención es ofrecer la combinación de fluconazol, tinidazol y clindamicina en una unidad de dosificación en un tamaño aceptable para la deglución por el paciente.

Por las razones mencionadas anteriormente, la presente invención ofrece una composición farmacéutica para preparar un fármaco para el tratamiento de infecciones de transmisión sexual utilizando el efecto combinado de los principios activos de la composición.

20 La eficacia terapéutica que ofrece la combinación fluconazol, tinidazol y clindamicina contra infecciones tales como vaginosis bacteriana, candidiasis, clamidiasis, tricomoniasis, micoplasma, y/o vulvovaginitis mixtas, hacen de la presente invención una alternativa eficaz para su uso en el tratamiento de estas afecciones con un régimen terapéutico de tratamiento de un solo día.

25 La presente invención ofrece una formulación de administración oral, preferentemente comprimidos, en la que es importante resaltar que los principios activos fluconazol, tinidazol y clindamicina no presentan buenas propiedades de compresión ni de fluidez. Se esperaría que durante el desarrollo de la formulación pueda ser necesario añadir excipientes con el fin de compensar la ausencia de compresión y fluidez.

Evidentemente, si se usan menos excipientes, es más difícil lograr la fluidez y compresibilidad. Adicionalmente, un menor porcentaje de excipientes en la formulación reduce la posibilidad de modificar las propiedades físicas tales como el aspecto, la consistencia, la tasa de disolución y la uniformidad del contenido.

30 En la presente invención es posible obtener una formulación fisicoquímicamente estable, que cumple con las especificaciones de compresibilidad fluidez, aspecto, uniformidad de contenido, tasa de disolución y que contiene una menor cantidad de excipiente, por ejemplo, por debajo del 40 %.

### **Sumario de la invención**

La presente invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, la invención se refiere a:

35 1.- Una composición farmacéutica oral caracterizada por comprender tinidazol, fluconazol y clindamicina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y excipientes farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de infecciones de transmisión sexual seleccionadas del grupo que consiste en candidiasis, tricomoniasis, micoplasma, clamidiasis, vaginosis bacteriana, enfermedades provocadas por *Gardnerekka vaginalis* e infecciones vulvovaginales mixtas, en las que la clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables están en una dosis total de 300 a 2400 mg, y en la que el tratamiento es un tratamiento de un día.

40 2.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables están en una dosis total de 1200-1800 mg.

45 3.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables están en una dosis total de 1250 mg.

4.- La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición está en forma sólida.

50 5.- La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición está en forma de comprimido.

55 6.- La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende los siguientes excipientes farmacéuticamente aceptables o al menos uno de los siguientes excipientes: celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, crospovidona, laurilsulfato sódico, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, derivados de metacrilato (Opadry White) y alcohol de isopropilo.

**Descripción detallada de la invención**

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

De acuerdo con la anterior descripción, se puede ver que el amplio espectro, el acortamiento del tratamiento y la eficacia de la combinación de los principios activos, así como la seguridad de tener una forma farmacéutica con todos los criterios de calidad, son factores de gran importancia para dar beneficios a los pacientes con un tratamiento adecuado para estas enfermedades.

**FORMULACIONES**

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

Generalmente, para la formulación de comprimidos, los principios activos de fluconazol, tinidazol y clindamicina no presentan buenas propiedades de fluidez ni de compresibilidad.

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

Para fabricar la presente invención se probaron diferentes excipientes, tales como: vehículos de compresibilidad, celulosa microcristalina, lactosa, almidón; aglutinantes de diluyentes, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, polividona; antiestáticos, laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio, talco; disgregantes, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato sódico de almidón; lubricantes, estearato de magnesio, fosfato de magnesio, ácido esteárico, estearato de glicerilo, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, talco; plastificantes, propilenglicol, polietilenglicol, entre otros derivados de glicoles; polímeros ligantes aglutinantes, hipromelosa, polivinilpirridona, hidroxipropilcelulosa; polímeros de recubrimiento, derivados copolímeros de metacrilatos (Opadry), polivinilpirridona hidroxipropilmetilcelulosa; polímero de recubrimiento y acabado, derivados de celulosa y metacrilatos (Opaglos), polivinilpirridona, alcohol polivinílico, polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa. Dentro de todos los excipientes, se probaron excipientes equivalente y/o mezclas de los mismos.

**EJEMPLO DE FORMULACIÓN**

La tabla 3 presenta una formulación general de la triple combinación. Las tablas 4 y 5 ilustran ejemplos de formulaciones que comprenden fluconazol, tinidazol y clindamicina en las que las cantidades en peso de los principios activos, vehículos y/o excipientes se pueden usar dentro de los intervalos mencionados.

Tabla 3. Formulación general oral en comprimidos.

COMPONENTES	RANGO DE USO, PORCENTAJE EN PESO POR DOSIS UNITARIA
Tinidazol	40 a 55 %
Fluconazol	1 a 4 %
Clindamicina	30 a 65 %
vehículos de compresibilidad	2 a 12 %
Aglutinante de diluyente	0,1 a 2,6 %
Disgregante	0,05 a 4 %
Antiestático	0,1 a 1 %
Polímero ligante aglutinante	1,5 a 4 %
Lubricante	0,2 a 0,4 %
Polímero de recubrimiento y acabado	0,0 a 2 %
Alcohol isopropílico	---
Agua purificada	c.s.

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

Componentes	Porcentaje en peso por dosis unitaria	Contenido (en mg) por dosis unitaria
Tinidazol	50	500 mg
Fluconazol	3,7	37,5 mg
Clindamicina (como clorhidrato de clindamicina)	32,5	312,5 mg
Celulosa microcristalina PH 102	7,5	85 mg
Almidón glicolato sódico	0,6	6,5 mg

(continuación)

Componentes	Porcentaje en peso por dosis unitaria	Contenido (en mg) por dosis unitaria
Crospovidona	1,6	17 mg
Laurilsulfato de sodio	0,6	7 mg
Polivinilpirrolidona	1,9	20 mg
Estearato de magnesio	0,3	3,2 mg
Derivados de metacrilato (Opadry blanco)	1	10,5 mg
Alcohol isopropílico	---	---
Agua purificada	c.s.	c.s.

Tabla 5. Formulación 2, comprimidos orales con clindamicina.

Componentes	Porcentaje en peso/dosis unitaria	Contenido en Mg/dosis unitaria
Tinidazol	40	500 mg
Fluconazol	3	37,5 mg
Clindamicina (como clorhidrato de clindamicina)	36	450 mg
Celulosa microcristalina PH 102	10,4	130 mg
Almidón glicolato sódico	2	25 mg
Crospovidona	3,8	48 mg
Laurilsulfato de sodio	0,8	10 mg
Polivinilpirrolidona	3,6	45 mg
Estearato de magnesio	0,3	3,7 mg
Alcohol isopropílico	---	---
Agua purificada	c.s.	c.s.

## 5 **PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN**

El procedimiento de fabricación para la combinación de los principios activos en una sola fase sólida es un procedimiento novedoso para la incorporación de fluconazol, una granulación húmeda en la cual se incorpora tinidazol y clindamicina para su posterior compresión.

- 1) Se pesan los componentes de la formulación.
- 2) Se prepara la solución aglutinante disolviendo en agua: alcohol isopropílico, fluconazol, polivinilpirrolidona, laurilsulfato de sodio.
- 3) Aparte se tamiza: Tinidazol, tercer principio activo, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y crospovidona.
- 4) Se mezclan los materiales de la etapa 3 en un mezclador en "V".
- 5) Se granula la mezcla obtenida en la etapa 4 en un equipo de lecho fluidizado, con la solución aglutinante de la etapa 2.
- 6) Se tamiza el granulado obtenido.
- 7) Se añaden al granulado crospovidona y laurilsulfato de sodio.
- 8) Se granula la mezcla de la etapa 7.
- 9) Se añade estearato de magnesio a la mezcla de la etapa 8 y después se mezcla.
- 10) Se comprime la mezcla de la etapa 9 para obtener un comprimido.
- 11) El recubrimiento se prepara por separado, añadiendo agua al derivado de metacrilato.
- 12) Se aplica el recubrimiento sobre los comprimidos obtenidos en la etapa 11.
- 13) Se acondiciona el producto obtenido.

El procedimiento se puede usar con otras composiciones orales sólidas, que pueden ser, sin limitación, granulados y cápsulas. De hecho, los valores máximos de los intervalos de uso mostrados en la Tabla 3 se consideran los adecuados para el granulado. El procedimiento para dicho granulado será el mismo que el mencionado previamente para preparar los comprimidos pero sin las etapas correspondientes a la compresión.

Los comprimidos se sometieron a una evaluación de estabilidad, los resultados se muestran en la Tabla 6.

30



Tabla 6. Evaluación fisicoquímica de las formulaciones

Formulación	Momento de evaluación	Aspecto	Uniformidad de dosis	Porcentaje en peso por dosis unitaria
1	Inicio	Comprimido oblongo sin manchas o moteado	Cumple	99 %
2	Tres meses	Comprimido oblongo sin manchas o moteado	Cumple	98 %

Como se describe anteriormente, se observa que los comprimidos cumplen con los requisitos de estabilidad.

- 5 La combinación de fluconazol – tinidazol – clindamicina, es eficaz para su uso en el tratamiento de los gérmenes más frecuentes hallados en la práctica clínica del aparato reproductor tales como: *Cándida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia*, *Trichomona vaginalis*, entre otros.

La composición con la combinación fluconazol-tinidazol-clindamicina, presenta menores efectos secundarios al usarse una menor cantidad de clindamicina (1250 mg), en comparación con la dosis habitual recomendada para el tratamiento.

- 10 La invención se ha descrito lo suficiente para que un experto en la materia pueda reproducirla y obtener los resultados mencionados en la presente descripción.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica oral **caracterizada porque** comprende tinidazol, fluconazol y clindamicina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y excipientes farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de infecciones de transmisión sexual seleccionadas del grupo que consiste en candidiasis, tricomoniasis, micoplasma, clamidiasis, vaginosis bacteriana, enfermedades provocadas por *Gardnerella vaginalis* e infecciones vulvovaginales mixtas, en las que la clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables están en una dosis total de 300 a 2400 mg, y en la que el tratamiento es un tratamiento de un día.
- 5 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables están en una dosis total de 1200-1800 mg.
- 10 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la clindamicina o sus sales farmacéuticamente aceptables están en una dosis total de 1250 mg.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición está en forma sólida.
- 15 5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición está en forma de comprimido.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende los siguientes excipientes farmacéuticamente aceptables o al menos uno de los siguientes excipientes: celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, crospovidona, laurilsulfato sódico, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, derivados de metacrilato (Opadry blanco) y alcohol de isopropilo.