

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 223**

21 Número de solicitud: 201030762

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **20.05.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2011**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
13.12.2011

71 Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)** (Titular al 51 %)
c/ Serrano, 117
28006 Madrid, ES
Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario la Princesa (Titular al 49 %)

72 Inventor/es: **Carrascosa Santiago, Vicente;**
Martínez Rodríguez, José Adolfo;
López-Brea Clavo, Manuel;
Alarcón Cavero, Teresa y
Rodrigo Gil, Sandra

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

54 Título: **Uso de compuestos fenólicos para el tratamiento de patologías causadas por *Helicobacter pylori*.**

57 Resumen:

Uso de compuestos fenólicos para el tratamiento de patologías causadas por *Helicobacter pylori*.

La presente invención se refiere a una serie de compuestos fenólicos que pueden ser extraídos de la uva o del vino y que poseen capacidad bactericida contra *Helicobacter pylori*, por lo que dichos compuestos son útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de patologías causadas por esta bacteria o como aditivos en alimentos funcionales o productos alimentarios.

DESCRIPCIÓN

Uso de compuestos fenólicos para el tratamiento de patologías causadas por *Helicobacter pylori*.

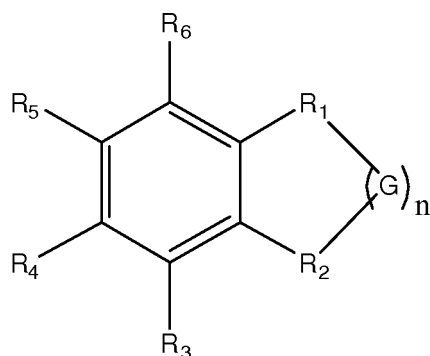
5 La presente invención se refiere a una serie de compuestos fenólicos que pueden ser extraídos de la uva o del vino y que poseen capacidad bactericida contra *Helicobacter pylori*, por lo que dichos compuestos son útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de patologías causadas por esta bacteria.

Estado de la técnica anterior

10 Se estima que más de dos tercios de la población mundial se encuentran infectados por esta bacteria. La proporción de infección varía de nación a nación. En el mundo occidental (Oeste de Europa, Norteamérica y Australia), la proporción es de alrededor de un 25 por ciento de la población, siendo mucho mayor en el tercer mundo. En este último caso, es común, probablemente por las malas condiciones sanitarias, encontrar infecciones en niños. En los Estados Unidos,
15 la infección se da principalmente en personas de edad avanzada (más del 50 por ciento de éstas ocurren en personas de más de 60 años, frente a un 20 por ciento que se presentan en personas de menos de 40) y en los sectores más pobres. Estas discrepancias se atribuyen a una mayor higiene y al mayor uso de antibióticos en países más ricos. De cualquier forma, en los últimos años están apareciendo cepas de *H. pylori* que presentan resistencia a antibióticos. En el Reino Unido hay incluso cepas resistentes a metronidazol, un antibiótico y antiparasitario del grupo de los nitroimidazoles.

Descripción de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I):



(I)

o cualquiera de sus sales, como agente antibacteriano contra *Helicobacter pylori*,

donde n puede ser 0 ó 1;

45 cuando n=0,

R₁ es hidrógeno,

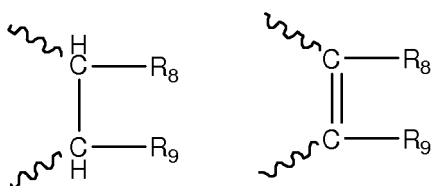
R₂ es -OR₇, donde R₇ se selecciona entre H o alquilo C₁-C₆,

50 cuando n=1,

R₁ es -O-,

55 R₂ se selecciona entre -C(O)- o -CH₂-

G se selecciona entre los siguientes grupos:



donde R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre -OH o fenilo,

ES 2 370 223 A1

R₃ a R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o -OH,

R₆ se selecciona entre alqueniilo o -C(O)OR₁₀, donde R₁₀ se selecciona entre H o alquilo C₁-C₆.

5 *Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa de la Familia de las *Helicobacteraceae* que infecta el mucus del epitelio estomacal humano. Muchas úlceras y algunos tipos de gastritis se deben a infecciones por *H. pylori*. En muchos casos, los sujetos infectados nunca llegan a desarrollar ningún tipo de síntoma. Esta bacteria vive exclusivamente en el estómago humano, siendo el único organismo conocido que puede subsistir en un ambiente tan extremadamente ácido. Es una bacteria espiral que puede “atornillarse” literalmente por sí misma para colonizar el epitelio estomacal,
10 por lo que su tratamiento es complicado y puede permanecer en su hospedador durante toda su vida.

El término “alquilo” se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 2, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno,
15 hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcocarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término “alqueniilo” se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, por ejemplo, vinilo, 1-propeniilo, alilo, isopreniilo, 2-buteniilo, 1,3-butadieniilo, etc. Los radicales alqueniilos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo,
20 carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcocarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

En una realización preferida, n=1.

25 En una realización más preferida, G es el siguiente grupo:



donde R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre -OH o fenilo.

40 En otra realización más preferida G es el siguiente grupo:



donde R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre -OH o fenilo.

55 En una realización aún más preferida, R₂ es -CH₂-.

En una realización aún más preferida, R₈ es un fenilo sustituido por al menos un grupo -OH.

En otra realización aún más preferida, R₉ es -OH.

60 En otra realización preferida, n=0.

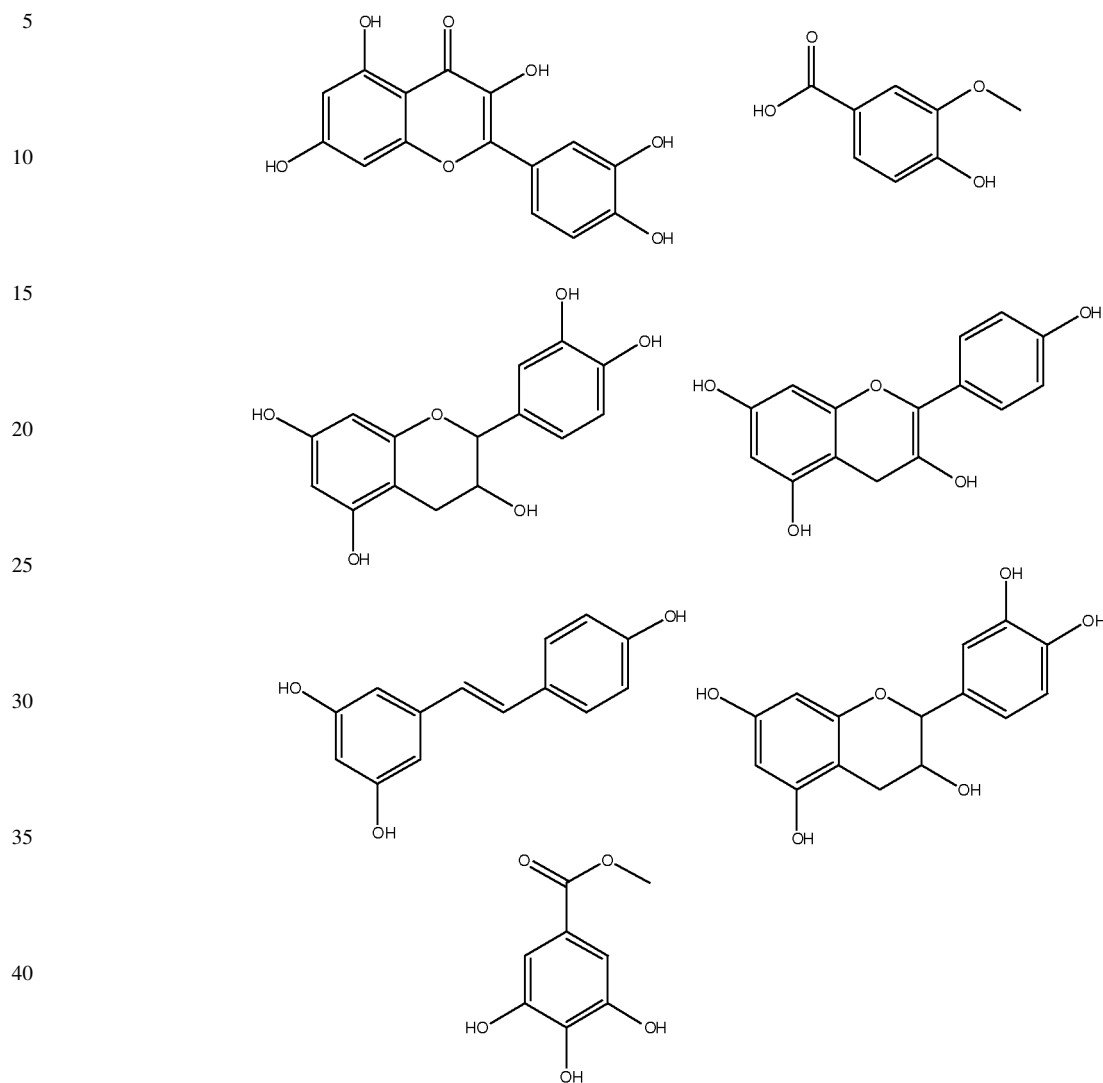
En una realización aún más preferida, R₂ es -OH.

65 En otra realización aún más preferida R₆ es un alqueniilo sustituido por un fenilo.

En otra realización aún más preferida R₆ es -C(O)OR₁₀, donde R₁₀ se selecciona entre H o metilo.

ES 2 370 223 A1

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del siguiente grupo:



En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de una composición antibacteriana contra *Helicobacter pylori*.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) según descrito anteriormente, para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de patologías causadas por *Helicobacter pylori*. Preferiblemente, las patologías causadas por *Helicobacter pylori* se seleccionan de la lista que comprende gastritis, diarrea o úlcera gastroduodenal.

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden ser añadidos a alimentos funcionales o nutraceuticos y a suplementos alimentarios, así como a manufacturados alimentarios para evitar su contaminación con *H. Pylori*.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

65 Ejemplos

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención contra *H. Pylori*.

ES 2 370 223 A1

Determinación de la actividad in vitro de diferentes compuestos de fórmula (I) en aislamientos clínicos de H. pylori mediante un método de difusión con disco

Métodos

5

Se estudiaron 28 cepas de *H. pylori* obtenidas a partir de muestras de biopsia gástrica de pacientes con sintomatología digestiva. Las biopsias se sembraron siguiendo la metodología habitual para el cultivo de este microorganismo.

10 Se determinó la actividad de los siguientes compuestos fenólicos mediante un método de difusión con disco: epicatequina, ácido gálico, resveratrol, ácido cumárico, ácido ferúlico, metil galato, catequina, quercitina, ácido vanílico y kaempferol. Se probó de forma simultánea la actividad de etanol pues los compuestos estaban disueltos en esta sustancia y agua (10:90 v/v) a una concentración de 25 mM.

15 Se prepararon discos de antibióticos con 10 μ l de cada compuesto que se colocaron sobre placas de agar Columbia con 7% de sangre de carnero inoculados con una suspensión de *H. pylori* del 2 de McFarland. Las placas se incubaron de 3 a 5 días a 37°C en 10% de CO₂. Se midieron los halos de inhibición de cada disco.

Resultados

20 ■ Resveratrol produjo inhibición en todas las cepas probadas con un halo comprendido entre 18-45 mm. Metil galato produjo inhibición en todas las cepas con un halo comprendido entre 17-35 mm.

25 ■ Epicatequina inhibió a 3 cepas con un rango de entre 12-25 mm. Catequina inhibió 7 a cepas con un halo entre 10-20 mm.

■ Quercitina inhibió a 7 cepas con un halo entre 10-12 mm.

■ Ácido vanílico inhibió 1 cepa con un halo de 8 mm.

30 ■ Kaempferol inhibió a 10 cepas con un halo entre 10-23 mm.

■ Ácido gálico, Ácido cumárico y Ácido ferúlico no inhibieron ninguna de las cepas probadas.

35 El etanol utilizado como control tampoco inhibió a ninguna de las cepas probadas.

Conclusión

40 Dos de los compuestos utilizados en este estudio (Resveratrol y metil galato) presentaron actividad *in vitro* frente a todos los aislamientos clínicos de *Helicobacter pylori* por un método de difusión con disco.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

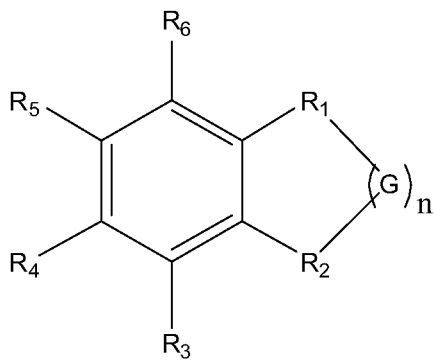
1. Uso de un compuesto de fórmula (I):

5

10

15

20



(I)

25

donde n puede ser 0 ó 1;

cuando n=0,

30

R₁ es hidrógeno,

R₂ es -OR₇, donde R₇ se selecciona entre H o alquilo C₁-C₆,

35

cuando n=1,

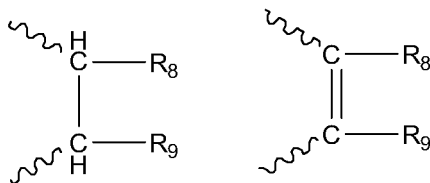
R₁ es -O-,

R₂ se selecciona entre -C(O)- o -CH₂-

40

G se selecciona entre los siguientes grupos:

45



50

donde R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre -OH o fenilo,

55

R₃ a R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o -OH,

R₆ se selecciona entre alqueno o -C(O)OR₁₀, donde R₁₀ se selecciona entre H o alquilo C₁-C₆,

60

o cualquiera de sus sales, para la fabricación de una composición antibacteriana contra *Helicobacter pylori*.

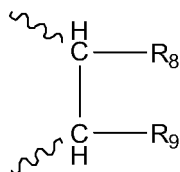
2. Uso según la reivindicación 1 donde n=1.

65

ES 2 370 223 A1

3. Uso según la reivindicación 2 donde G es el siguiente grupo:

5



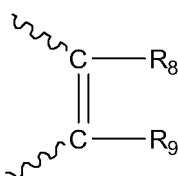
10

donde R_8 y R_9 se seleccionan independientemente entre -OH o fenilo.

15

4. Uso según la reivindicación 2 donde G es el siguiente grupo:

20



25

donde R_8 y R_9 se seleccionan independientemente entre -OH o fenilo.

30

5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 donde R_2 es $-\text{CH}_2-$.

35

6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 donde R_8 es un fenilo sustituido por al menos un grupo -OH.

7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 donde R_9 es -OH.

40

8. Uso según la reivindicación 1 donde $n=0$.

9. Uso según la reivindicación 8 donde R_2 es -OH.

45

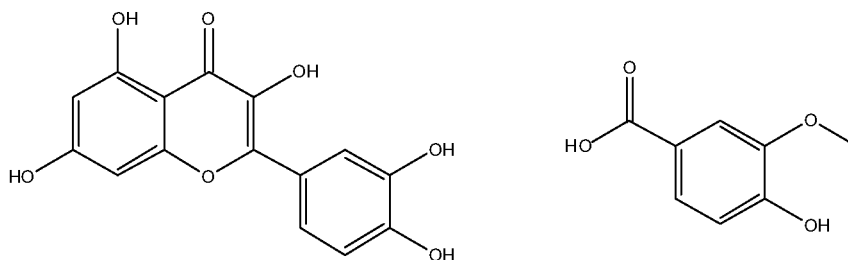
10. Uso según la reivindicación 8 donde R_6 es un alqueno sustituido por un fenilo.

11. Uso según la reivindicación 8 donde R_6 es $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, donde R_{10} se selecciona entre H o metilo.

50

12. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona del siguiente grupo:

55

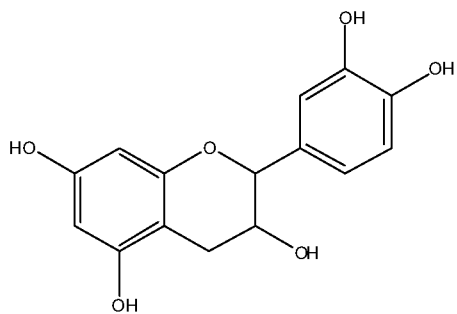


60

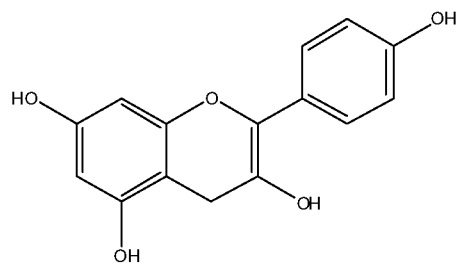
65

ES 2 370 223 A1

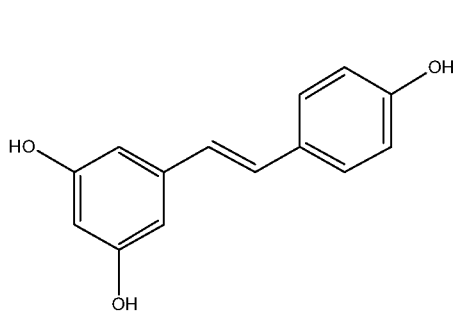
5



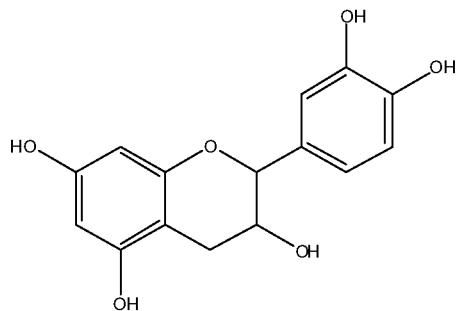
10



15

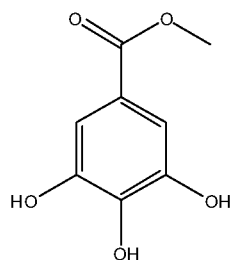


20



25

30



35

40

13. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de patologías causadas por *Helicobacter pylori*.

45

14. Uso del compuesto según la reivindicación 13, donde las patologías causadas por *Helicobacter pylori* se seleccionan de la lista que comprende gastritis, diarrea o úlcera gastroduodenal.

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201030762

②② Fecha de presentación de la solicitud: 20.05.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| X | LIN, Y.T. et al.: "Enhancement of antioxidant activity and inhibition of Helicobacter pylori by phenolic phytochemical-enriched alcoholic beverages". Process Biochemistry, 2005, vol. 40, páginas 2059-2065, páginas 2062-2064. | 1-15 |
| X | TOMBOLA, F. et al.: "Plant polyphenols inhibit VacA, a toxin secreted by the gastric pathogen Helicobacter pylori", FEBS Letters, 2003, vol. 543, páginas 184-189, figura 1 y página 186, discusión. | 1-15 |
| X | MAHADY, G.B. et al.: "Resveratrol and red wine extracts inhibit the growth of CagA + strains of Helicobacter pylori in vitro", American Journal of Gastroenterology, 2003, vol. 98, página 1440, todo el documento. | 1-15 |
| X | MAHADY, G.B.: "Resveratrol inhibits the growth of Helicobacter pylori in vitro". American Journal of Gastroenterology, 2000, Letters to the Editor, página 1849, todo el documento. | 1-15 |
| X | MARTINI, S. et al.: "Antimicrobial activity against Helicobacter pylori strains and antioxidant properties of blackberry leaves (Rubus ulmifolius) and isolated compounds", 2009, vol. 34, páginas 50-59, página 54, apartado 3.3. | 1-15 |
| X | CHUN, S. et al.: "Phenolic antioxidants from clonal oregano (origanum vulgare) with antimicrobial activity against Helicobacter Pylori". Process Biochemistry, 2005, vol. 40, páginas 809-816, página 814, tabla 1, apartado 3.4. | 1-15 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
29.09.2011

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/05 (2006.01)

A61K31/352 (2006.01)

A61K31/192 (2006.01)

A61P1/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.09.2011

Declaración

| | | |
|---|-----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones | SI |
| | Reivindicaciones 1-15 | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones | SI |
| | Reivindicaciones 1-15 | NO |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|---|-------------------|
| D01 | LIN, Y.T. et al.: "Enhancement of antioxidant activity and inhibition of Helicobacter pylori by phenolic phytochemical-enriched alcoholic beverages". Process Biochemistry, 2005, vol. 40, páginas 2059-2065. | |
| D02 | TOMBOLA, F. et al.: "Plant polyphenols inhibit VacA, a toxin secreted by the gastric pathogen Helicobacter pylori", FEBS Letters, 2003, vol. 543, páginas 184-189. | |
| D03 | MAHADY, G.B. et al.: "Resveratrol and red wine extracts inhibit the growth of CagA + strains of Helicobacter pylori in vitro", American Journal of Gastroenterology, 2003, vol. 98, página 1440. | |
| D04 | MAHADY, G.B.: "Resveratrol inhibits the growth of Helicobacter pylori in vitro". American Journal of Gastroenterology, 2000, Letters to the Editor, página 1849. | |
| D05 | MARTINI, S. et al.: "Antimicrobial activity against Helicobacter pylori strains and antioxidant properties of blackberry leaves (Rubus ulmifolius) and isolated compounds", 2009, vol. 34, páginas 50-59. | |
| D06 | CHUN, S. et al.: "Phenolic antioxidants from clonal oregano (origanum vulgare) with antimicrobial activity against Helicobacter Pylori". Process Biochemistry, 2005, vol. 40, páginas 809-816. | |

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere al uso de compuestos de fórmula I como agentes antibacterianos contra Helicobacter Pylori, entre los compuestos a los que se refiere la fórmula I, se encuentran los citados en la reivindicación 12 que son el resveratrol, la quercetina o el ácido gálico.

El documento D1 se refiere a la inhibición del Helicobacter Pylori con la utilización de bebidas alcohólicas enriquecidas con compuestos químicos de origen vegetal fenólicos, tales como quercetina, resveratrol, ácido protocatecuico (ver páginas 2062-2064), compuestos incluidos dentro del ámbito de la estructura de fórmula I.

El documento D2 se refiere a la utilización de polifenoles procedentes de plantas y vegetales como inhibidores de una toxina VacA segregada por el Helicobacter Pylori. Asimismo el vino tinto y el té verde que contienen muchos de estos compuestos polifenólicos también inhiben dicha toxina. Por lo tanto, se sugiere que dichos polifenoles o sus derivados son útiles en la prevención o cura de enfermedades gástricas asociadas con el Helicobacter Pylori (página 185, figura 1, página 186, apartado 4).

Los documentos D3 y D4 a la utilización del resveratrol en la inhibición del crecimiento de Helicobacter Pylori.

El documento D5 se refiere a la actividad antimicrobiana contra cepas de Helicobacter Pylori y propiedades antioxidantes de los compuestos fenólicos que contienen las hojas de la zarzamora (Rubus Ulmifolius). Se mencionan como compuestos fenólicos la quercetina y el ácido gálico (ver página 54, apartado 3.3).

El documento D6 se refiere a la utilización de antioxidantes fenólicos procedentes del orégano como antimicrobianos contra el Helicobacter Pylori.

En consecuencia a la vista de los documentos citados se conoce la utilización de los compuestos fenólicos de fórmula I en el tratamiento de alteraciones relacionadas con el Helicobacter Pylori,

Por lo tanto, a la vista de los documentos citados, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-16 carece de novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.