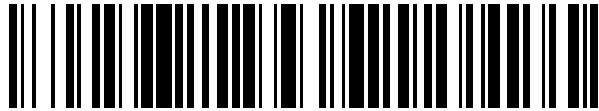


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 736**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2008 E 08766681 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **03.02.2010 EP 2149374**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende la combinación del agente antimicrobiano ciprofloxacino y el agente antioxidante ácido ascórbico para el tratamiento de infecciones urinarias**

30 Prioridad:

28.05.2007 MX MX07006334

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

05.02.2013

73 Titular/es:

**WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, A.G.
(100.0%)
BAARERSTRASSE 73
6320 ZUG, CH**

72 Inventor/es:

**GARCÍA ARMENTA, MARÍA ELENA;
SANTOS MURILLO, JOSEFINA y
ÁLVAREZ OCHOA, VÍCTOR GUILLERMO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 394 736 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 que comprende la combinación del agente antimicrobiano ciprofloxacino y el agente antioxidante ácido ascórbico para el tratamiento de infecciones urinarias.

Campo de la invención

5 La presente invención tiene aplicación en la industria farmacéutica y se refiere a una composición farmacéutica que comprende la combinación sinérgica de un agente antimicrobiano, tal como: Ciprofloxacino y un agente antioxidante, tal como: Ácido Ascórbico (Vitamina C), así como excipientes farmacéuticamente aceptables; que se formulan en una sola unidad de dosificación, destinada para el tratamiento de Infecciones Urinarias.

10 La combinación de estos principios activos produce un mayor efecto sinérgico cuando se administran en combinación en una sola unidad de dosificación, a diferencia de cuando éstos se administran de forma independiente, generando beneficios tales como: concentraciones reducidas de los principios activos contenidos en la fórmula, menores dosis administradas, optimización del efecto terapéutico y la disminución del riesgo de eventos adversos.

Antecedentes de la invención

15 El sistema urinario esta compuesto por los riñones, uréteres, vejiga y uretra. Los riñones son los encargados de filtrar y extraer de la sangre circulante todos los residuos y agua para producir orina, generando aproximadamente entre 1 y 1.5 litros de orina por día en un adulto (este valor es menor en niños dependiendo de su edad). La orina se transporta desde los riñones (donde se forma) a través de 2 estrechos tubos denominados: uréteres, estos tubos terminan en la vejiga, órgano donde se almacena la orina hasta su expulsión al exterior del cuerpo a través de la uretra, otro tubo localizado en la parte más baja de la vejiga y que termina en el final del pene en el hombre y en la parte frontal de la vagina en la mujer.

20 La Infección Urinaria (IU) es una de las enfermedades más frecuentes. Se denomina así a toda infección causada por algún agente patógeno (con mayor frecuencia bacterias) que afecta a cualquiera de los segmentos que componen el aparato urinario: riñones, uréteres, vejiga o uretra. La manifestación de una infección urinaria implica la existencia de microorganismos en la orina a títulos elevados; sin embargo, esto no es excluyente, ya que en determinadas situaciones, estos niveles de títulos son bajos.

25 La orina, en su estado normal, no contiene bacterias. Las bacterias se encuentran comúnmente cubriendo toda la piel y pueden estar presentes alrededor de la región perineal (anal) o genital y desplazarse a través de la uretra hasta la vejiga. Cuando esto pasa las bacterias infectan e inflaman la vejiga, causando dolor en la región inferior del abdomen y escozor al orinar, dando como resultado la manifestación de una infección denominada: Cistitis. En las mujeres, el orificio de la uretra se encuentra a pocos centímetros del ano, por lo cual, las bacterias pueden penetrar con más facilidad en el aparato urinario y provocar dicha infección.

30 La orina es estéril, lo cual significa que, normalmente, no contiene agentes patógenos. Comúnmente, las infecciones de orina son provocadas por microorganismos que se localizan en el intestino grueso y el más frecuentemente encontrado se denomina Escherichia coli. Si la infección en la vejiga (cistitis) no se trata rápidamente puede subir por el uréter hasta el riñón y producir una infección denominada: Pielonefritis, que es una infección de los riñones que se manifiesta con dolor en la espalda, fiebre, y si la infección no se trata rápidamente, las bacterias pueden llegar al torrente sanguíneo y causar una infección muy grave que provoca la muerte, denominada: septicemia.

35 Las infecciones mencionadas anteriormente son las más comúnmente padecidas por los pacientes que acuden a consulta médica; sin embargo, existen otros tipos de infecciones que se manifiestan en el sistema urinario, que incluyen: Ureteritis: es una infección de uno o de los dos uréteres y generalmente es una extensión de la infección en el riñón o en la vejiga; Uretritis: es una infección en la uretra, entre otras. A la Pielonefritis se la conoce también como Infección del Tracto Urinario Superior y a la Cistitis y a la Uretritis se las conoce como Infecciones del Tracto Urinario Inferior.

40 Cualquier anomalía en el aparato urinario que obstruya el paso de la orina puede producir una infección urinaria. Algunos ejemplos de los factores que ocasionan una infección urinaria son los siguientes: en las mujeres, la longitud de la uretra femenina es corta lo que permite que las bacterias alcancen la región perineal hasta el inicio del aparato urinario; en los hombres, una próstata de gran tamaño que tiende a retener la orina, debido a que la próstata aumentada de tamaño genera obstrucción parcial o total en el segmento que corresponde a la uretra; las personas que ingieren poca cantidad de líquidos, dado que esto puede ocasionar la formación de cálculos renales; la presencia de sondas o catéteres, ya que aunque la sonda se coloque con las máximas precauciones, la infección aparece a los pocos días después de su colocación; las personas que padecen diabetes también tienen mayor riesgo de presentar una infección urinaria debido a la susceptibilidad que presentan para todo tipo de infección; lo

5 mismo sucede con las personas ancianas o debilitadas, ya que sus defensas están muy bajas; las personas que retienen voluntariamente la orina, dado que es importante miccionar tan pronto como se sientan ganas de hacerlo; el uso de ropa ajustada, debido a que ésta ejerce mucha presión y provoca que la orina refluya hacia el interior de las vías urinarias favoreciendo la contaminación de éstas. Las infecciones de orina son poco frecuentes en niños y jóvenes. Las mujeres que utilizan diafragmas son más propensas a desarrollar mas infecciones que las que utilizan otros métodos anticonceptivos. La mayoría de las personas que presentan una infección urinaria manifiestan síntomas; sin embargo, en algunos casos éstos no se observan. Los síntomas más frecuentes son: necesidad urgente de orinar, orinar muy seguido en cantidad menor a lo habitual y quedar con ganas de seguir orinando (polaquiuria), sensación de ardor o quemazón al orinar (disuria), dolor o presión en el bajo vientre al final de la emisión, orina turbia o rosada, fiebre, cansancio, decaimiento, vómito, nauseas o dolor lumbar que depende de la localización de la infección.

Los microorganismos causantes de estos procesos infecciosos son en su gran mayoría bacilos gram negativos, los cuales poseen una gran plasticidad genética para expresar y adquirir niveles de resistencia determinantes contra agentes antimicrobianos.

15 Las infecciones urinarias generalmente son monobacterianas. Las bacterias causantes de una IU más frecuentemente encontradas son: *Escherichia coli* (85%), seguido por *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus agalactiae* (en mujeres gestantes, ancianos y diabéticos). Con menor frecuencia es causada por otras enterobacterias, tales como: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp. o gérmenes no bacterianos como especies de *Chlamydia* y *Mycoplasma*. *Staphylococcus saprophyticus* es un agente relativamente frecuente en las IU bajas características de las mujeres con vida sexual activa. *Staphylococcus aureus* puede encontrarse en pacientes con sonda vesical o en IU hematógena. *Staphylococcus epidermidis* se considera como un contaminante de la piel y raramente causa IU.

25 Las infecciones de orina son muy frecuentes, estadísticamente solo son superadas por las infecciones respiratorias. Las mujeres son afectadas más comúnmente que los varones y una de cada 5 mujeres tendrán al menos una infección de orina en algún momento de su vida.

La recurrencia de infecciones bajas en mujeres jóvenes, así como la elección de antibióticos seguros en embarazadas son otras de las razones que destacan la importancia del uso racional de los antibióticos en los planes terapéuticos de las infecciones urinarias.

30 El diagnostico de una IU se realiza tomando en cuenta: los factores predisponentes del paciente, la sintomatología que refiere y el examen físico realizado; sin embargo, el primer examen, y más importante, que debe solicitar el médico es un análisis de la orina para confirmar que hay glóbulos rojos, blancos y bacterias. Es conveniente realizar un cultivo de orina para conocer que tipo de bacterias se encuentran presentes y con ello poder administrar el tratamiento adecuado. Es probable que el médico solicite una radiografía simple para ver si hay presencia de cálculos renales y/o una ecografía de los riñones para diagnosticar dilataciones de los conductos (hidronefrosis). El tratamiento comúnmente administrado es con antibióticos durante 4 a 5 días si es una infección simple y de 2 a 3 semanas si la infección es del riñón (pielonefritis aguda) o de la próstata (prostatitis aguda). A través del cultivo de orina se podrá identificar el microorganismo causante de la infección y el antibiograma indicará cuál es el antibiótico mas apropiado para su tratamiento. Hoy en día, las infecciones urinarias son un motivo muy frecuente de consulta médica para la atención primaria. Esto hace que muchas veces se deba comenzar un tratamiento antibiótico de forma empírica, ya que es muy común que se desconozca la causa y gravedad de la infección, hasta que se obtienen los resultados de estudios microbiológicos.

45 Actualmente, la mayoría de los medicamentos encontrados en el mercado para el tratamiento de las Infecciones Urinarias están compuestos por principios activos que se encuentran formulados de forma independiente, los cuales cumplen con una actividad terapéutica tan específica, que en la mayoría de los casos llega a ser limitada respecto a la diversidad de microorganismos que se encuentran presentes y que provocan una infección urinaria.

El documento WO 02/089744 A2 describe tratamientos y métodos combinados del tratamiento de infecciones causadas por *Mycoplasma* y organismos similares a *Mycoplasma*, con antibióticos combinados con antioxidantes para reducir el estrés oxidativo.

50 HAGER J ET AL: "Malakoplakia of the colon in an 8-year-old-boy", PADIATRISCHE PRAXIS 200603 DE, vol. 68, nº 1, marzo 2006 (2006-03), páginas 91-98, ISSN:0030-9346 refieren un caso de malacoplaquia tratado con cicloproxacina y bromuro de piridostigmina, en el que se co-administra vitamina C como coadyuvante del fármaco colinérgico.

Sumario de la invención

Con objeto de ofrecer una alternativa farmacéutica que lograrse eliminar la presencia de los agentes patógenos

5 encontrados en la orina y que además pudiese detener la progresión del crecimiento bacteriano y con ello lograrse prevenir la aparición de una infección urinaria complicada, se desarrolló la presente invención que describe una composición farmacéutica compuesta por la combinación de un agente antimicrobiano y un agente antioxidante, que actúan de forma sinérgica y se formulan en una sola unidad de dosificación para administrarse por vía oral, que brinda beneficios tales como: concentraciones reducidas de los principios activos contenidos en la fórmula, menores dosis administradas, optimización del efecto terapéutico y la disminución del riesgo de manifestar efectos secundarios.

Descripción detallada de la invención

10 Los agentes antimicrobianos son definidos como sustancias químicas de origen natural (hongos o bacterias), sintético o semisintético que tienen la capacidad de inhibir el desarrollo o provocar la destrucción de los microorganismos patógenos capaces que producir una infección. Son agentes de uso sistémico que reducen y controlan la presencia de microorganismos contaminantes en el huésped.

15 Su eficacia tóxica es la consecuencia de su capacidad para inhibir una reacción bioquímica específica y esencial para el desarrollo bacteriano. Para que un antibiótico ejerza su acción, es fundamental que llegue al sitio infectado, penetre en las bacterias (por difusión o transporte activo) y alcance intracelularmente la concentración necesaria.

Una vez dentro de las células, el antibiótico puede ejercer dos tipos de efecto: Bacteriostático, que impide el desarrollo del microorganismo sin causar su destrucción, pudiendo multiplicarse nuevamente al desaparecer el efecto; o Bactericida, en el cual se produce la destrucción de los microorganismos (efecto letal).

20 Los antibióticos pueden ejercer su acción en una de las siguientes estructuras o funciones: 1.- Inhibición de la síntesis de la pared celular (Penicilinas, aminopenicilinas, carboxipenicilinas, cefalosporinas, B-lactámicos, carbapenemes); 2.- Alteración sobre la membrana citoplásmica o la permeabilidad celular (Polimixinas, imidazoles y polienos); 3.- Inhibición de la síntesis de proteínas (Tetraciclinas, macrólidos, aminoglucósidos, anfenícoles, lincosamidas) y 4.- Bloqueo o Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos (Sulfonamidas, quinolonas, diaminopirimidinas, ansamicinas). Las quinolonas son una familia de antibióticos conocida desde la década de los
25 60. La primera quinolona usada fue el ácido nalidíxico, que junto con el ácido pipemídico, integran la primera generación de quinolonas. El segundo tiene un espectro de acción más amplio y mejores propiedades farmacocinéticas. Ambos fueron considerados antisépticos urinarios. Desde entonces se han sintetizado e investigado gran número de quinolonas, buscando incrementar su actividad y espectro de acción y reducir sus efectos adversos. Las quinolonas de segunda generación son derivados fluorados o fluoroquinolonas (FQ). Existe
30 una tercera generación integrada por derivados bi y trifluorados y actualmente están en desarrollo las de cuarta generación.

35 La primera FQ en aparecer fue la norfloxacin, lo que significó un importante adelanto por su mayor potencia y espectro antibacteriano. Posteriormente surgieron: Ciprofloxacino, Ofloxacino, Enoxacin, Lomefloxacino, Temafloxacino, Levofloxacino, Sparfloxacino, Trovafloxacino, Grepafloxacino, Gatifloxacino, Moxifloxacino y Gemifloxacino. Algunas de ellas fueron retiradas del mercado después de ser aprobada su comercialización, o se ha restringido su uso por sus efectos tóxicos (Sparfloxacino, Trovafloxacino, Grepafloxacino).

40 Las primeras quinolonas tenían actividad sólo contra bacterias aerobias gramnegativas y eran eficaces para tratar infecciones gastrointestinales y urinarias. La introducción de un átomo de flúor en la molécula básica de las quinolonas dio lugar a las fluoroquinolonas (FQ), que tienen una actividad más potente, un mayor espectro antibacteriano, una semivida más larga y, con la excepción de norfloxacin, alcanzan buenos niveles séricos, con lo que es posible tratar infecciones sistémicas.

Las FQ son agentes bactericidas que actúan inhibiendo la ADN-girasa, enzima que interviene en el plegamiento de la doble hélice de ADN y es fundamental para la estructura tridimensional del material genético, ejerciendo su acción a nivel intracelular.

45 Su actividad depende fundamentalmente de dos factores, como son: la capacidad de atravesar la barrera citoplásmica y la afinidad por las ADN-girasas de las bacterias, lo cual les permite alcanzar concentraciones tisulares iguales o superiores a las conseguidas en suero; logrando concentraciones altas en tracto urinario (orina, riñón, tejido prostático) y tejido pulmonar.

50 El Ciprofloxacino tiene un amplio espectro de actividad "in vitro" y buena actividad frente a bacterias gram (-). Es activo frente a Chlamydia, Mycoplasma y algunas otras micobacterias; presentando aún más actividad frente a Pseudomona aeruginosa y muy especialmente frente a Staphylococcus. La absorción del Ciprofloxacino administrado por vía oral es de 95% en dos horas y de 100% en tres horas; ofrece una biodisponibilidad de 70% a 80% y sus concentraciones hemáticas máximas se alcanzan aproximadamente a la hora después de su administración. El Ciprofloxacino ofrece un alto volumen de distribución y alcanza concentraciones muy superiores a

las séricas en diversos tejidos y líquidos. Su vida media independiente de la dosis fue de 4 horas y se une a las proteínas plasmáticas en un 30%.

5 El Ciprofloxacino es eliminado principalmente por vía renal, a través de filtración glomerular y excreción tubular como Ciprofloxacino sin cambio y en forma de sus cuatro metabolitos activos: oxiciprofloxacino, sulfociprofloxacino, desmetilciprofloxacino y formilciprofloxacino. Tiene como vía de eliminación alterna al sistema hepatobiliar. El Ciprofloxacino, se puede administrar tanto por vía oral como parenteral, lo que permite realizar una terapia secuencial de la vía intravenosa a la oral.

La evolución ha hecho que las células dispongan de mecanismos de protección del efecto nocivo de los radicales libres basado en un complejo mecanismo de defensa constituido por los agentes antioxidantes.

10 Los antioxidantes son un conjunto heterogéneo de sustancias formado por vitaminas, minerales, pigmentos naturales y otros compuestos vegetales y enzimas, que bloquean el efecto dañino de los radicales libres. El término antioxidante significa que impide la oxidación perjudicial de otras sustancias químicas, sustancias propias del organismo que intervienen en múltiples procesos metabólicos o las producidas por los factores exógenos, como las radiaciones ionizantes. Un radical libre es una molécula (orgánica o inorgánica), que contiene electrones desapareados en los orbitales que participan en las uniones químicas; en general, es extremadamente inestable, por tanto, tiene gran poder reactivo. Pueden ser formados tanto por la pérdida como por la ganancia de un electrón; en el primer caso, se trata de una oxidación y en el segundo caso, de una reducción. Se pueden sintetizar en el laboratorio, formarse en la atmósfera por radiación, pudiendo también formarse en los organismos vivos (incluido el cuerpo humano) por el contacto con el oxígeno. Actúan alterando las membranas celulares y atacando el material genético de las células, específicamente el ADN.

15 Los mecanismos de defensa de las células en contra de los radicales libres pueden ser enzimáticos, llamados: antioxidantes endógenos, que incluyen a las enzimas superóxidodismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión y la coenzima Q o los antioxidantes *exógenos*, que entran en el organismo a través de los alimentos. Cuando dichos antioxidantes llegan a las células, se depositan en sus membranas y las protegen de la lipoperoxidación, siendo el caso de las vitaminas C, E y el β -caroteno.

25 El ácido desoxirribonucleico (ADN), principal componente de los cromosomas que contiene de la información genética de la célula, también constituye uno de los mayores blancos de los radicales libres. Las mutaciones resultantes del daño producido por estos al ADN podrían conducir, en última instancia, a la pérdida del control de la división celular con la consiguiente formación de tumores.

30 Existen determinadas situaciones que aumentan la producción de radicales libres, entre ellos: el ejercicio físico intenso, el estrés, la contaminación ambiental, el tabaquismo, el alcoholismo, una dieta inadecuada y la sobreexposición a las radiaciones solares.

35 En los últimos años, se han investigado los antioxidantes en relación con su papel dentro de las enfermedades de máximo impacto, como son las enfermedades cardiovasculares, numerosos tipos de cáncer, sida e incluso otras directamente asociadas con el proceso de envejecimiento, como las cataratas, la enfermedad de Alzheimer y otras alteraciones del sistema nervioso.

40 El Ácido Ascórbico o Vitamina C se clasifica, junto con las vitaminas B, en el grupo de las vitaminas hidrosolubles, ya que interviene en el mantenimiento de huesos, encías, dientes y vasos sanguíneos, y es muy eficiente en la formación y mantenimiento del colágeno (actuando como cofactor en la hidroxilación de los aminoácidos lisina y prolina). La vitamina C protege de la oxidación a la vitamina A y a la vitamina E, así como a algunos compuestos del complejo B (tiamina, riboflavina, ácido fólico y ácido pantoténico). El Ácido Ascórbico desarrolla acciones antiinfecciosas y antitóxicas. Ayuda a la absorción del hierro no hémico en el organismo y a la metabolización de grasas.

45 La Vitamina C es necesaria para el crecimiento y reparación del tejido conectivo en todas las partes del cuerpo. Es necesaria para formar el colágeno, una proteína importante utilizada para formar la piel (piel más suave, por la unión de las células que necesitan de ésta vitamina para unirse), el tejido cicatricial, los tendones, los ligamentos y los vasos sanguíneos. La vitamina C es esencial para la cicatrización de heridas y para la reparación y mantenimiento de cartílago, huesos y dientes.

50 La Vitamina C es uno de muchos antioxidantes, al igual que otros dos antioxidantes bien conocidos como lo son: la vitamina E y el betacaroteno. Los antioxidantes son nutrientes que bloquean parte del daño causado por los radicales libres, los cuales son subproductos que resultan cuando el cuerpo transforma los alimentos en energía.

La Vitamina C presenta diversas características curativas, como el ya conocido tratamiento para las enfermedades respiratorias menores (resfriado, gripe); siendo utilizado también para: evitar el envejecimiento prematuro, facilitar la

absorción de otras vitaminas y minerales, como antioxidante, evitar las enfermedades degenerativas, tales como: arteriosclerosis, cáncer, enfermedad de Alzheimer, evitar las enfermedades cardíacas y urinarias y reforzar el sistema inmunológico. Los requerimientos mínimos de Vitamina C para el ser humano son de < 60 mg./día.

5 Existen en el mercado diversos productos farmacéuticos que están destinados para el tratamiento de las infecciones urinarias, en los cuales encontramos diversos principios activos que están formulados de forma independiente, lo que provoca un menor efecto terapéutico y la necesidad de administrar mayores dosis de dichos productos, dando como resultado un aumento en la cantidad de pacientes que abandonan ó tiene desapego por el tratamiento.

10 La composición farmacéutica que es motivo de la presente invención esta compuesta por la combinación sinérgica de un agente antimicrobiano, como lo es el principio activo: Ciprofloxacino y un agente antioxidante, como lo es el principio activo: Ácido Ascórbico (Vitamina C), además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que están formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, la cual esta indicada para el tratamiento de las Infecciones Urinarias y ha sido desarrollada tomando en cuenta que ambos principios activos cuentan con gran eficacia y capacidad para atacar y eliminar la presencia de los diversos agentes patógenos encontrados en la orina, además de detener la progresión del crecimiento bacteriano, previniendo con esto la aparición de una infección urinaria complicada o severa, proporcionando también un mayor efecto terapéutico, un incremento en el apego por el tratamiento y la reducción de la infección en menor tiempo.

15 La dosificación de Vitamina C y Ciprofloxacino se determina tomando en cuenta diversos factores, entre los cuales se encuentran: la gravedad de la infección, la sensibilidad de los organismos causales, la edad, el peso y la calidad de la función renal del paciente.

20 Para evaluar la eficacia y tolerancia de la composición farmacéutica motivo de la presente invención, así como el efecto sinérgico de los principios activos Ciprofloxacino y Ácido Ascórbico combinados en una sola unidad de dosificación, se realizó un estudio clínico comparativo en el cual se administraron por separado los principios activos antes mencionados, así como la combinación de éstos.

Estudio comparativo de ciprofloxacino, vitamina c y la combinación ciprofloxacino y vitamina c en sujetos sanos

25 La infección del tracto urinario es la enfermedad urológica más frecuente y una de las infecciones más comunes en el ser humano. La infección urinaria engloba diversas afecciones clínicas, por lo que su estudio correcto es de gran importancia para su adecuado diagnóstico y tratamiento, dado el enorme y nada despreciable gasto hospitalario y sanitario que conllevan. Se realizó un estudio clínico comparativo en 150 pacientes con diagnóstico de infección urinaria aguda no complicada, en donde se evaluó el efecto del Ciprofloxacino, Vitamina C y la combinación de
30 ambos principios activos.

Materiales y Métodos.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con edades entre los 18 y 75 años.
- Pacientes Con diagnóstico de infección urinaria aguda no complicada.

35 Presencia de > 12 leucocitos por mm³ en el sedimento de orina.

- Recuento en orina de > 100,000 UFC/ml.
- pH urinario por encima de 6.0.
- Identificación del microorganismo.

Los criterios de exclusión fueron:

- 40 - Pacientes con enfermedades concomitantes (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperplasia prostática).
- Pacientes que estaban utilizando otros fármacos.
- Pacientes con diagnóstico de infección urinaria crónica y complicada.
- Pacientes que tuvieran urocultivo con un microorganismo no sensible al Ciprofloxacino

45 En el estudio participaron 150 pacientes con una edad promedio de 37 años; se incluyeron 120 mujeres y 30 hombres (Tabla 1).

Los 150 pacientes se dividieron en 3 grupos al azar (50 por grupo), se les realizó examen general de orina y urocultivo con antibiograma (para identificar el agente causal y su sensibilidad al Ciprofloxacino); el grupo 1 recibió Ciprofloxacino 500 mg. solo dos veces al día por 5 días; el grupo 2, recibió Vitamina C 100 mg. dos veces al día por

5 días; el grupo 3 recibió la combinación Ciprofloxacino 500 mg. / Vitamina C 100 mg. dos veces al día durante 5 días.

Resultados.

5 Los 150 pacientes participantes terminaron el estudio, la Tabla 1 demuestra los datos demográficos de los pacientes, la edad promedio fue de 37 años y los pacientes incluidos fueron 120 mujeres y 30 hombres.

Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes con infección urinaria aguda no complicada.

No. Pacientes	Edad promedio	Sexo
N=150	37 años	120 (m) 30 (h)

El examen general de orina determinó el color, aspecto y densidad de la misma así como el pH, Proteínas, Glucosa, Cetonas, Sangre, Bilirrubina, Urobilinógeno, Nitritos, Densidad y Leucocitos. De los resultados se anexa lo relevante tanto en los datos basales como al día 5 de tratamiento (Tabla 2 y 3).

10 Tabla 2. Leucocitos por mm³ en sedimento de orina basal y al día 5 de tratamiento.

Grupo	No. Pacientes	Leucocitos (Día 1)	Día 5
1 (Cipro)	n=50	> 16	< 5
2 (Vit C)	n=50	> 13	< 10
3 (Comb.)	n=50	> 17	< 3

Tabla 3. pH urinario basal y al día 5 de tratamiento.

Grupo	No. Pacientes	pH (Día 1)	pH (Día 5)
1 (Cipro)	n=50	7,5	6,0
2 (Vit C)	n=50	7,6	5,0
3 (Comb.)	n=50	7,5	3,0

El urocultivo con antibiograma, determinó el agente causal (E.coli) y la sensibilidad de éste al tratamiento con Ciprofloxacino, anexamos los datos más relevantes (Tabla 4).

Tabla 4. Recuento en orina de UFC/ml. (Unidades Formadoras de Colonias).

Grupo	No. Pacientes	UFC/ml (Día 1)	Día 5
1 (Cipro)	n=50	>100,000/ml.	15/ml.
2 (Vit C)	n=50	>100,000/ml.	90,000/ml.
3 (Comb.)	n=50	>100,000/ml.	2/ml.

15 Conclusiones.

Como podemos observar, se realizó un diagnóstico de infección urinaria aguda no complicada, los datos en los exámenes de laboratorio demuestran la gravedad del proceso cuando los pacientes se encontraban en el día 1 (basal) y podemos observar la mejoría con el tratamiento en el día 5; sin embargo, es notoria la mejoría con el tratamiento combinado (P<0.05). Esta mejoría es debida al efecto sinérgico manifestado entre los dos componentes Ciprofloxacino / Vitamina C, ya que, si bien es cierto que el Ciprofloxacino, una fluoroquinolona de amplio espectro, tiene una gran actividad contra bacterias del tipo de Escherichia coli, como se observó en el grupo 1 tratado con éste; se encontró que la combinación de Ciprofloxacino / Vitamina C mejoró aún más el proceso de curación de los pacientes del grupo 3.

25 Debe mencionarse que al administrar la combinación, hubo un cambio en el pH urinario que refleja una mejor actividad del Ciprofloxacino, a su vez y por si misma, la Vitamina C al actuar como antioxidante, tiene una importante influencia en la no progresión bacteriana.

30 La actividad de la Vitamina C para mejorar el pH urinario en estos pacientes no es suficiente en sí misma para lograr un proceso curativo en los pacientes con infección aguda y no complicada del tracto urinario. El objeto de la presente invención tiene la finalidad de facilitar a los pacientes que sufren infecciones urinarias una alternativa farmacéutica compuesta por la combinación de Ciprofloxacino y Vitamina C, la cual produce un efecto sinérgico que genera una actividad terapéutica eficaz a diferentes niveles, provocando una disminución de la cantidad de dosis administradas, la reducción del riesgo de manifestar efectos adversos y la facilidad para que el paciente mantenga apego por el tratamiento, mismo que en ocasiones llega a prolongarse hasta por 14 días.

Novedad de la invención

Habiéndose descrito la presente invención, esta se considera como una novedad, reivindicando por consiguiente la propiedad del contenido declarado en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica **caracterizada por que** esta compuesta por la combinación sinérgica de un agente antimicrobiano, tal como: Ciprofloxacino y un agente antioxidante, conocido como: Ácido Ascórbico (Vitamina C), además de excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde los principios activos se encuentran presentes en la formulación en un rango de concentración desde 250.0 mg. hasta 1.0 gr. para el Ciprofloxacino y desde 50.0 mg. hasta 200.0 mg. para el Ácido Ascórbico; mismos que se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, la cual está indicada para el tratamiento de las infecciones urinarias.
- 10 2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el agente antimicrobiano, como lo es el principio activo: Ciprofloxacino se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 250.0 mg. hasta 1.0 gr., siendo preferentemente utilizada en la formulación una concentración de 500.0 mg. por unidad de dosis.
- 15 3. La composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizada por que** el agente antioxidante, como lo es el principio activo: Ácido Ascórbico (Vitamina C) se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 50.0 mg. hasta 200.0 mg., siendo preferentemente utilizada en la formulación una concentración de 100.0 mg. por unidad de dosis.
4. La composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** esta formulada en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral en forma de cápsulas y tabletas.
5. La composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por que** está indicada para el tratamiento de Infecciones Urinarias.