

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 839**

51 Int. Cl.:

**A61K 35/64** (2015.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

**A61K 36/53** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2008 PCT/JP2008/057311**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2008 WO08133098**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2008 E 08740397 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2147677**

54 Título: **Agente descolonizante de Helicobacter pylori**

30 Prioridad:

**16.04.2007 JP 2007107113**

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

**22.06.2017**

73 Titular/es:

**YAMAGUCHI, KIKUJI (100.0%)  
16-27 MIZUGUCHI-CHO 2-CHOME ATAMI-SHI  
SHIZUOKA 413-0016, JP**

72 Inventor/es:

**YAMAGUCHI, KIKUJI y  
KONO, TORU**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 618 839 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

Agente descolonizante de *Helicobacter pylori*

**Campo técnico**

La invención se refiere a un agente descolonizante de *Helicobacter pylori*, que puede descolonizar eficazmente *Helicobacter pylori* implicado en el desarrollo de úlcera péptica.

**Antecedentes de la técnica**

El *Helicobacter pylori* es un bacilo gram-negativo con un diámetro de aproximadamente 0,5 µm y una longitud de 3-5 µm. El *Helicobacter pylori* es una bacteria en forma de espiral torsionada 2 ó 3 veces, observada microscópicamente como una bacteria en forma de S o una bacteria en forma de ala de gaviota enrollada. El *Helicobacter pylori* tiene 4-8 flagelos (llamados flagelos polares) en ambos extremos (polos) del eje largo y puede nadar y moverse en una disolución o mucosa por movimiento rotacional de estos flagelos. El *Helicobacter pylori* es una bacteria microaerófila y altamente auxotrófica que es difícil de aislar y cultivar. El *Helicobacter pylori* puede cultivarse en un medio especializado en condiciones de concentración de oxígeno al 5% y concentración de dióxido de carbono al 5-10%.

El *Helicobacter pylori* habita en el epitelio gástrico de los humanos. El *Helicobacter pylori* es un organismo causante de gastritis, úlcera gástrica y úlcera duodenal, y también se considera que está implicado en enfermedades tales como el linfoma MALT gástrico, gastritis atrófica y pólipo hiperplástico gástrico. Una vez que el *Helicobacter pylori* infecta la mucosa gástrica, no puede descolonizarse y persiste en el estómago a pesar de la fuerte respuesta inmunológica contra la infección. Además, el pH intragástrico muy bajo debido al ácido clorhídrico inactiva muchos antibióticos.

Por esta razón se usan un antibiótico y un inhibidor de la bomba de protones que inhibe fuertemente la secreción de ácido gástrico en combinación para descolonizar *Helicobacter pylori*. Según las directrices revisadas para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* de la Japan Society of Helicobacter Research en febrero de 2003, es de primera elección una terapia de combinación con tres agentes (inhibidor de la bomba de protones + amoxicilina + claritromicina) administrada durante una semana.

Sin embargo, un problema muy serio es el aumento de bacterias resistentes debido a la administración crónica de un antibiótico. En Japón, las bacterias resistentes a claritromicina han aumentado rápidamente desde 2004, representando el 25-30% en 2004 (según una supervisión de la Japan Society of Helicobacter Research), y han aumentado aún más en los últimos años. Según se informa, en casos de infección con bacterias resistentes, las tasas de descolonización disminuyen notablemente y la resistencia a la claritromicina se produce tras el fracaso de la descolonización. Por tanto, se considera que una terapia de descolonización fácil e insuficiente aumenta la aparición de bacterias resistentes. Además, en casos para los que previamente se usó un antibiótico macrólido durante un largo periodo de tiempo, las bacterias pueden haber adquirido resistencia a fármacos frente a la claritromicina (según las directrices mencionadas anteriormente para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*).

Por tanto, se espera el desarrollo de agentes descolonizantes de *Helicobacter pylori*, sin estas desventajas.

Se ha reportado la actividad antibacteriana frente a *Helicobacter pylori* de algunos tipos de miel, especialmente la miel de Manuka (Bibliografía no de patente 1: Al Somal *et al.*, J. R. Soc. Med., 1994, Vol. 87, No. 1, págs. 9-12; Bibliografía no de patente 2: Kucuk *et al.*, Food Chemistry, 2006, Vol. 100, No. 2, págs. 526-534; Bibliografía no de patente 3: Osato *et al.*, Dig. Dis. Sci., 1999, Vol. 44, No. 3, págs. 462-464). Se ha descrito el vino de miel de polen de *Elsholtzia rugulosa* de Yunan en el que se han reportado ventajas de dicho vino como sabor puro, fragancias de miel, vino y polen, y funciones sanitarias (Bibliografía de patente 1: Base de datos WPI, semana 200122, Thomson Scientific, AN 2001-211999 & CN 1 276 417 A, 13 de diciembre de 2000). Se han descrito comprimidos bucales de miel dura de Yunnan y la preparación de los mismos (Bibliografía de patente 2: Base de datos WPI, semana 200749, Thomson Scientific, AN 2007-497056 & CN 1875 750 A, 13 de diciembre de 2006).

[Divulgación de invención]

[Problema a resolver por la invención]

La invención proporciona un agente descolonizante que puede descolonizar eficazmente *Helicobacter pylori*.

[Medios para resolver los problemas]

Como resultado de una intensa investigación para resolver los problemas anteriores, los inventores de la presente

invención descubrieron que la miel de *elsholtzia rugulosa hemsl* podía descolonizar eficazmente *Helicobacter pylori*, y completar la invención.

Específicamente, la invención se refiere a:

1. un agente descolonizante de *Helicobacter pylori*, que comprende miel de *elsholtzia rugulosa hemsl* como un principio activo,
2. un agente descolonizante descrito en el apartado 1 anterior, para su uso para prevenir o mejorar enfermedades asociadas con *Helicobacter pylori*,
3. un método para eliminar *Helicobacter pylori*, que consiste en beber y comer el agente descolonizante del apartado 1 anterior, y
4. un aditivo alimentario, que contiene miel de *elsholtzia rugulosa hemsl*, para la descolonización de *Helicobacter pylori*.

[Efecto de la invención]

El agente descolonizante de *Helicobacter pylori* de la invención tiene un excelente efecto de descolonización sobre *Helicobacter pylori* y es altamente seguro. Además, el efecto de descolonización puede obtenerse en un corto período de tiempo. Por tanto, es muy útil para descolonizar *Helicobacter pylori* y prevenir o mejorar enfermedades asociadas con *Helicobacter pylori*.

El agente descolonizante de *Helicobacter pylori* de la invención significa una composición que puede inhibir la proliferación de *Helicobacter pylori* y descolonizar *Helicobacter pylori* del estómago. El agente descolonizante de la invención puede usarse para prevenir o mejorar enfermedades asociadas con *Helicobacter pylori*, específicamente, úlceras pépticas tales como úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis y cáncer gástrico.

La miel de *elsholtzia rugulosa hemsl* es miel recogida de *Elsholtzia rugulosa hemsl*. El *Elsholtzia rugulosa hemsl* (Yahashi) es un arbusto perteneciente a la familia Lamiaceae, que crece de forma natural en la provincia de Yunnan, China. El *Elsholtzia rugulosa hemsl* tiene entre 0,5-1,5 m de altura con muchas ramas de un tallo marrón grisáceo y blanco, o a veces de una corola bilabiada de cinco lóbulos amarillo pálido o púrpura. La miel recolectada de *Elsholtzia rugulosa hemsl* se caracteriza porque coagula de forma natural para convertirse en una sustancia sólida.

La miel de *elsholtzia rugulosa hemsl* de la invención puede usarse tras la purificación por un método rutinario o como un producto comercial sin modificación. La miel de *elsholtzia rugulosa hemsl* puede añadirse a cualquier material alimentario, por ejemplo, leche, zumos de naranja, limón y similares, productos lácteos tales como yogur y otros alimentos.

La ingesta diaria de miel de *elsholtzia rugulosa hemsl* en adultos como agente descolonizante de la invención varía rutinariamente de 0,01 hasta 10,0 g. Normalmente la concentración de miel de *elsholtzia rugulosa hemsl* en el agente descolonizante cambia con sus condiciones. En formas sólidas, tales como comprimidos, comprimidos masticables, gránulos y cápsulas (por ejemplo, cápsulas duras), varía de 10 hasta 100 por ciento en peso de la masa total. Preferiblemente, se prepara a una concentración final de 10~100 µg/ml en el estómago.

El agente descolonizante de la invención puede adoptar diversas formas, incluyendo alimentos sólidos tales como comprimidos, comprimidos masticables, gránulos y cápsulas (por ejemplo, cápsulas duras), dietas líquidas, bebidas líquidas tales como sopa, zumo, té, bebida láctea, bebida láctea fermentada, leche de soja, cacao y jalea, alimentos semisólidos tales como pudín y yogur, pan, fideos tales como fideos de trigo, productos de confitería tales como galletas, chocolate, caramelos, y galletas japonesas, polvo de condimentos secos, y alimentos para untar tales como mantequilla y mermelada. Además, el agente descolonizante de la invención puede usarse como suplemento alimenticio o un alimento médico. Preferiblemente toma formas que permiten la ingesta continuada, incluyendo productos de confitería, sopa, bebidas, dietas líquidas, así como comprimidos, comprimidos masticables, gránulos, y cápsulas (cápsulas duras).

Además, pueden mezclarse diversos aditivos alimentarios tales como nutrientes, diversas vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos poliinsaturados, estabilizantes tales como dispersantes y emulsionantes, edulcorantes, componentes de sabor y aroma con el agente descolonizante de la invención. Un agente descolonizante líquido puede prepararse en forma líquida desde el principio, o en forma de polvo o pasta para disolverse en una cierta cantidad de un líquido acuoso.

Dado que el agente descolonizante de la invención puede descolonizar *Helicobacter pylori* gastrointestinal, puede usarse para prevenir o mejorar enfermedades asociadas con *Helicobacter pylori*. Las enfermedades asociadas con *Helicobacter pylori* incluyen las causadas por la presencia de *Helicobacter pylori* gastrointestinal. Específicamente, se incluyen úlceras pépticas tales como úlcera gástrica y úlcera duodenal, gastritis, cáncer gástrico y similares (las directrices para el diagnóstico y tratamiento de infección por *Helicobacter pylori* (versión revisada), Japan Society of Helicobacter Research, 2003). La Japan Society of Helicobacter Research publicó "Guideline for Diagnosis and Treatment" en junio de 2000, que sugiere que el tratamiento de descolonización está indicado para "todas las

úlceras gástricas y úlceras duodenales positivas en *Helicobacter pylori*".

[Mejor modo de poner en práctica la invención]

5 La invención se describe en detalle con los siguientes ejemplos.

### Ejemplo

10 Se evaluaron los efectos antibacterianos de la miel de *elsholtzia rugulosa hemsli* sobre *Helicobacter pylori* como sigue.

Materiales y métodos para el experimento

15 1. Se usaron cepas de *Helicobacter pylori* (23 cepas de bacterias sensibles a claritromicina y 11 cepas de bacterias resistentes a claritromicina) recolectadas de humanos (34 individuos). También se examinaron los efectos antibacterianos sobre *Escherichia coli* (5 cepas), recolectadas de humanos (5 individuos) como bacterias generales. Se examinó la actividad antimicrobiana de la miel de *elsholtzia rugulosa hemsli* por el método del disco de papel con la concentración inhibitoria mínima (MIC) usada como un indicador. Se compararon la miel de *elsholtzia rugulosa hemsli* (2 lotes de Koumitsu (Marca registrada) fabricada en China), un sujeto del estudio, y miel de manuka (JRJ Co. Ltd., Nueva Zelanda, UMF10+) que tradicionalmente se ha considerado que tiene efecto antibacteriano sobre *Helicobacter pylori*, un grupo de control. Se realizó un ensayo a ciegas de actividad antibacteriana. Se realizó un ensayo por el método del disco de papel. Se disolvió cada miel en agua caliente a 40-50°C. Una disolución madre diluida (a una concentración de 10%) se diluyó 10 veces secuencialmente con agua estéril. Además, para examinar los cambios en la actividad antibacteriana mediante calentamiento, también se realizó un ensayo con disoluciones madre diluidas calentadas a 85°C durante 30 ó 60 minutos.

20 2. Se realizó un estudio clínico sobre la miel de manuka en voluntarios no tratados que portaban *Helicobacter pylori*, de los cuales se obtuvieron consentimientos tras una explicación suficiente del estudio. Se administró una cantidad sustancial de miel de *elsholtzia rugulosa hemsli* (3 ó 5 g), disuelta en 150 ml de agua, 4 veces antes de cada comida y de dormir, basándose en la concentración MIC obtenida en 1, para realizar un ensayo de urea en el aliento cada semana como un ensayo de valoración de la descolonización de *Helicobacter*.

### Resultados experimentales

35 1. Los resultados del ensayo de actividad antibacteriana por el método del disco de papel demostraron que el crecimiento de todas las cepas, incluyendo cepas de HP sensibles a claritromicina (23 cepas) y cepas de HP resistentes a claritromicina (11 cepas), se inhibió por ambos 2 lotes de miel de *elsholtzia rugulosa hemsli* y miel de manuka a una concentración de 100 µl (10% dilución)/ml en el medio. La miel de *elsholtzia rugulosa hemsli* tenía una actividad antibacteriana comparable con la de la miel de manuka. Se observó el efecto inhibitor del crecimiento bacteriano no solo para bacterias de HP sensibles a fármacos sino también para bacterias de HP resistentes a fármacos. La miel de *elsholtzia rugulosa hemsli* no tenía efecto antibacteriano sobre *Escherichia coli* a ninguna de las concentraciones. Sin embargo, la miel de manuka tenía a 100 µl (10% dilución)/ml. Incluso tras el calentamiento a 85°C durante 30 ó 60 minutos, la miel de *elsholtzia rugulosa hemsli* y la miel de manuka no mostraban cambios en el efecto antibacteriano sobre *Helicobacter pylori*; se inhibió el crecimiento de todas las bacterias a 100 µl (10% dilución)/ml. El efecto antibacteriano de la miel de manuka sobre *Escherichia coli* disminuyó.

40 2. Tras una ingesta continua de 12 g de miel de *elsholtzia rugulosa hemsli* (3 g x 4 veces) diariamente durante 1 semana, se redujo el recuento bacteriano en el ensayo de urea en el aliento en un 50% en comparación con el de antes de la ingesta. El ensayo de urea en aliento demostró una descolonización completa mediante la ingesta continua de 20 g diariamente (5 g x 4 veces) durante 1 semana.

Comprimidos y cápsulas

55 Se mezclaron 250 g de miel de *elsholtzia rugulosa hemsli*, 580 g de celulosa cristalina, 118 g de maltosa reducida, y 12,5 g de pectina como mucopolisacárido. A esta mezcla, se añadieron 40 g de éster de ácido graso de sacarosa y se mezclaron para preparar polvo. Se comprimó este polvo con una máquina de preparación de comprimidos para preparar comprimidos de 500 mg. Se introdujo este polvo en cápsulas duras Nº 2 para preparar cápsulas.

Bebida láctea fermentada

60 Se disolvieron 800 g de leche desnatada en polvo, 100 g de mantequilla, 25 g de goma de guar como mucopolisacárido, y 150 g de miel de *elsholtzia rugulosa hemsli* en 7 kg de agua caliente (40°C). Posteriormente, se añadió adicionalmente agua caliente (40°C) para aumentar la cantidad total hasta 10 kg. Se añadió el cultivo de fermento para yogur a esta disolución al 1 por ciento en masa, seguido por agitación a 40°C para conseguir un nivel de 1% de ácido láctico. Cuando se consiguió el nivel de 1% de ácido láctico, se enfrió la disolución hasta 10°C y se envasó en 200 ml cada una para preparar bebidas de bacterias de ácido láctico.

**Aplicabilidad industrial**

5 El agente descolonizante de *Helicobacter pylori* de la invención es útil para descolonizar *Helicobacter pylori* implicado en el desarrollo de úlcera péptica.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición que comprende miel de *elsholtzia rugulosa hemsl* como un principio activo para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con *Helicobacter pylori*.
2. Miel de *elsholtzia rugulosa hemsl* para uso en la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con *Helicobacter pylori*.
- 10 3. Uso de miel de *elsholtzia rugulosa hemsl* para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con *Helicobacter pylori*.