

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 182**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4168 (2006.01)

A61K 31/7034 (2006.01)

A61K 31/77 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2011** **PCT/IT2011/000175**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2011** **WO11148405**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2011** **E 11739172 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018** **EP 2575809**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori**

30 Prioridad:

26.05.2010 IT RM20100274

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

24.05.2018

73 Titular/es:

OVER S.R.L. (100.0%)

Via Fiorentina, 1

53100 Siena (SI) , IT

72 Inventor/es:

SANTUCCI, ANNALISA;

FIGURA, NATALE;

SPREAFICO, ADRIANO;

CAVALLO, GIOVANNI y

MARCOLONGO, ROBERTO FILIPPO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 669 182 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

Composiciones para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones para tratar infecciones por *Helicobacter pylori*. Más específicamente, la invención se refiere al uso como agentes antiinfecciosos de composiciones antibióticas que contienen, como principios activos, combinaciones de un agente tensioactivo emulsionante y no iónico conocido, es decir, polisorbato, con uno de dos antibióticos específicos ya en uso para el tratamiento de erradicación de *H. pylori*.

Antecedentes de la invención

Como se sabe, *Helicobacter pylori* es un microorganismo microaerófilo gramnegativo en forma de hélice que puede habitar en el estómago y el duodeno, adaptándose al entorno inhóspito de la mucosa gástrica de una manera bastante particular, hasta el punto de que a menudo no produce ningún síntoma detectable. En realidad, se considera que más del 80 % de las personas infectadas con *H. pylori* son asintomáticas. Dicho microorganismo infecta a más de la mitad de la población mundial al nivel del tracto gastroduodenal. La ruta de transmisión de la infección no se ha aclarado, aunque la infección parece que generalmente se adquiere en la infancia.

El estómago está protegido de su propio jugo gástrico, constituido por ácido clorhídrico concentrado y rico en enzimas digestivas, por una capa gruesa de mucosidad que cubre la mucosa gástrica y dentro de la cual el *Helicobacter* puede penetrar y sobrevivir, resistiendo al posible ácido que puede alcanzarlo gracias a una enzima producida por dicha bacteria, la ureasa. La ureasa convierte la urea contenida en grandes cantidades en el estómago en bicarbonato y amonio. Por lo tanto, se establece un entorno básico en las proximidades de la colonia bacteriana, que es capaz de neutralizar el ácido clorhídrico de las secreciones gástricas, protegiendo así a *H. pylori*.

Otro mecanismo de protección disponible para *Helicobacter pylori* consiste en que las defensas inmunitarias naturales del cuerpo no pueden llegar hasta él en el moco gástrico. El sistema inmunitario reacciona a la infección por *H. pylori* enviando leucocitos, linfocitos T asesinos y otros factores de defensa, pero estos no pueden llegar al sitio de la infección, ya que no pueden penetrar fácilmente a través de la capa de moco y permanecen y se acumulan en el sitio, dejando allí su contenido destructivo (que consiste en radicales superóxido) cuando mueren. Se envían nutrientes adicionales al sitio para ayudar a los glóbulos blancos, y este hecho no hace más que alimentar al propio *Helicobacter*. Como resultado, en cuestión de días se desarrolla una gastritis, que a veces puede progresar hasta una úlcera péptica. En vista de lo anterior, se considera que el agente causante del daño a la mucosa gástrica no es en sí *H. pylori*, sino la inflamación y, en consecuencia, la respuesta inmunitaria al microorganismo.

En la bibliografía científica se describe que la infección por *Helicobacter pylori* es la principal causa de gastritis crónica y el factor más relevante para el desarrollo de úlcera péptica (Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1:1273-5). Al colonizar el estómago, *H. pylori* induce una inflamación persistente (gastritis crónica) que puede durar años sin desarrollarse con síntomas clínicos. Sin embargo, en 10-20 % de los casos, puede dar como resultado el desarrollo de úlceras gástricas o duodenales.

También el cáncer gástrico (adenocarcinoma gástrico y el linfoma gástrico no Hodgkin) a menudo se ha asociado con *H. pylori* (Moss SF. The carcinogenic effect of *H. pylori* on the gastric epithelial cell. J Physiol Pharmacol 1999; 50:847-56). En el marco de una amplia revisión de casos de carcinoma gástrico, se ha demostrado que la presencia de *H. pylori* da como resultado un aumento de seis veces del riesgo de cáncer gástrico. Se cree que la gastritis crónica puede ocasionar metaplasia intestinal, lo que a su vez puede degenerar en cáncer maligno. El linfoma maligno de bajo grado o MALToma, a su vez, parece derivar de la degeneración maligna del tejido linfóide asociado con la mucosa. En este caso, los estudios biópticos retrospectivos demostraron que el 90 % de estos MAL-Tomas están asociados con la presencia de *H. pylori*.

Las diversas cepas de *Helicobacter pylori* no están dotadas del mismo poder patógeno: las cepas que tienen en su cromosoma una inserción definida como "isla de patogenicidad *cag*" (*cagPAI*), un conjunto de genes implicados en la virulencia del microorganismo, exhiben un mayor potencial inflamatorio. Aproximadamente del 50 al 70 % de las cepas de *H. pylori* existentes en los países occidentales contienen la isla de patogenicidad *cag* y los pacientes infectados con bacterias que contienen la *PAI cag* tienen una respuesta inflamatoria gástrica más fuerte y un mayor riesgo de desarrollar úlceras pépticas o cáncer gástrico en comparación con los pacientes infectados con cepas que no contienen dicha inserción en su genoma. Las cepas *cag* positivo son capaces de inyectar en las células gástricas colonizadas una oncoproteína (codificada por uno de los genes *cag*) llamada *cagA*, que aumenta el riesgo de desarrollar lesiones neoplásicas (Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, et al. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:14648-53).

Una vez que la infección por *Helicobacter pylori* ha sido diagnosticada en pacientes con úlcera péptica, el procedimiento normal consiste en erradicar farmacológicamente el microorganismo, lo que permite que la úlcera se

cure. En la actualidad, el tratamiento convencional de primera elección, conocido como “terapia triple” consiste en la administración de:

- a) un inhibidor de la bomba gástrica de protones;
- b) dos antibióticos, seleccionados de amoxicilina, claritromicina, metronidazol o tetraciclina.

Como se sabe, la bomba gástrica de protones es un mecanismo metabólico típico de las células del revestimiento del estómago que les permite secretar ácido clorhídrico en el jugo gástrico. Los inhibidores de la bomba gástrica son un grupo de moléculas cuya principal acción es reducir a largo plazo (de 18 a 24 horas) la acidez del jugo gástrico. Actúan a través de la inhibición de la enzima gástrica H⁺/K⁺-ATPasa (la bomba de protones), es decir, el catalizador del intercambio de iones H⁺ y K⁺.

Dichos principios activos, siendo los más difundidos omeprazol, lansoprazol y esomeprazol, conducen a una notable reducción de la acidez gástrica y, por lo tanto, se utilizan en el tratamiento de la dispepsia, el reflujo gastroesofágico y la úlcera péptica, donde prácticamente han reemplazado a los medicamentos que antes se usaban para indicaciones similares, es decir, los antagonistas del receptor H₂ de histamina o antihistamínicos H₂, como ranitidina y cimetidina.

En el tratamiento de erradicación de *H. pylori*, los inhibidores de la bomba de protones se utilizan para aliviar los síntomas de la úlcera péptica y facilitar las acciones de los antibióticos, mientras que la acción de erradicación adecuada se lleva a cabo por estos últimos, que se administran con las precauciones y limitaciones típicas de cualquier tratamiento con antibióticos.

En el transcurso de los años, los protocolos terapéuticos han ido mejorando progresivamente, permitiendo pasar, en los casos normales, de terapias de dos semanas a terapias de 7 o 10 días, reduciendo así el número de unidades de dosificación a administrarse diariamente y limitando la toxicidad y los efectos secundarios de la misma. Se han desarrollado protocolos alternativos en caso de alergias a medicamentos específicos; se han diseñado programas de tratamiento de segunda línea en caso de fracaso del primer ciclo de terapia, y la eficacia general de la erradicación ha mejorado, lo que proporciona tasas de éxito de al menos 80 %. El caso de efectos no deseados se mantiene dentro de un límite del 10-15 % de los pacientes, y normalmente tales efectos no son tan graves como para dar como resultado el abandono de la terapia.

Tales efectos indeseados, tanto locales como sistémicos, sin embargo, hacen que dicha terapia sea poco tolerable. Los efectos secundarios más comunes son, además de los casos de verdadera intolerancia al principio activo, mareos y confusión, mal gusto oral, náuseas y molestias digestivas o intestinales.

Además, y lo que es una situación más crítica, un número cada vez mayor de pacientes parece estar infectado por bacterias resistentes: en la mayoría del mundo ya se han evidenciado varias cepas resistentes a la claritromicina, así como cepas resistentes a metronidazol. Para los pacientes infectados por cepas de *H. pylori* resistentes se ha propuesto el uso de antibióticos alternativos, para ser utilizados en caso de fallo del primer ciclo de tratamiento. Por ejemplo, para el tratamiento de cepas resistentes a la claritromicina, se ha sugerido el uso de levofloxacina en una terapia triple de segunda línea (Perna F, Zullo A, Ricci C, Hassan C, Morini S, Vaira D. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance. Dig Liver Dis, 2007, 39(11):1001-5).

A la luz de lo anterior, es evidente que las terapias farmacológicas para la erradicación de *Helicobacter pylori* requieren una revisión y actualización continuas, no solo para mejorar la eficacia o tolerabilidad de los fármacos, sino también como consecuencia de la evolución de cepas resistentes a los antibióticos en algunas poblaciones, también dependiendo del uso de diversos antibióticos en los diferentes territorios.

Como los estudios recientes han demostrado que la adición de sustancias que tienen actividad eliminadora de los radicales libres, como la vitamina C, a los medicamentos utilizados para tratar las infecciones por *H. pylori* mejoran las tasas de erradicación, el interés de los microbiólogos y clínicos se ha concentrado en compuestos naturales biológicamente activos, en particular extractos de plantas, conocidos por su actividad antioxidante y/o antibacteriana. Estos últimos deben combinarse con las terapias farmacológicas o deben usarse como suplementos nutricionales (Correa P, Malcom G, Schmidt B, Fontham E, Ruiz B, Bravo JC, et al. Antioxidant micronutrients and gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 1998; 1: 73-8). Varios estudios han demostrado el efecto antibacteriano de una amplia variedad de frutas y derivados, tales como bayas, ajo, cebolla, kiwi, frutas cítricas y vino, así como extractos de plantas y medicamentos, en particular aceites esenciales, canela, tomillo, propóleo, regaliz, pimentón, té y arroz (véase, por ejemplo, Nostro A, Cellini L, Di Bartolomeo S, Di Campli E, Grande R, Cannatelli MA, et al. Antibacterial effect of plant extracts against *Helicobacter pylori*. Phytother Res 2005; 19:198-202; e Ohno T, Kita M, Yamaoka Y, Imamura S, Yamamoto T, Mitsufuji S, et al. Antimicrobial activity of essential oils against *Helicobacter pylori*. Helicobacter 2003; 8:207-15).

En este contexto, algunos de los autores actuales han estudiado e identificado recientemente los compuestos fenólicos presentes en las hojas de la zarza (*Rubus ulmifolius*) y en la harina de trigo común, y han comprobado la actividad antioxidante y el poder antibacteriano de los mismos contra las cepas de *H. pylori* (Martini S, D'Addario C,

Colacevich A, Focardi S, Borghini F, Santucci A, Figura N, Rossi C. Antimicrobial activity against *Helicobacter pylori* strains and antioxidant properties of blackberry leale (*Rubus ulmifolius*) and isolated components. *Int. J Antimicrob Agents*. 2009; 34:50-9).

- 5 Entre los componentes fenólicos más abundantemente presentes en estos extractos se encuentra el ácido ferúlico, un componente de la lignina que forma las paredes celulares vegetales, que se encuentra principalmente en el arroz, el trigo y otros cereales, así como en el café y en diferentes semillas y frutos. Las propiedades antioxidantes del ácido ferúlico han llevado a proponer su uso en una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas para la prevención y el tratamiento de patologías que van desde el cáncer hasta enfermedades neurodegenerativas, diabetes, disfunciones cardiovasculares y también en el campo de la úlcera péptica y para el tratamiento de las infecciones por *H. pylori*, mediante varios extractos vegetales que lo contienen.

15 Teniendo en cuenta las diversas sustancias adicionales que se han propuesto como principios activos o adyuvantes en el tratamiento farmacológico de la erradicación de *Helicobacter pylori* en vista de sus propiedades antibacterianas, la solicitud de patente internacional publicada N.º WO 96/05822 (New England Medical Center Hospital) divulga el uso de algunas moléculas normalmente empleadas como tensioactivo no iónicos y emulsionantes, adecuados para su uso en alimentos, cosméticos y productos farmacéuticos, entre los cuales cabe mencionar, específicamente, los polisorbatos. Dichos compuestos son una clase de sustancias derivadas del sorbitán ((3S)-2-(1,2-dihidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol polietoxilado o PEG-ilado, un compuesto polihidroxilado cíclico obtenido a partir de la deshidratación del sorbitol), que tienen los cuatro grupos hidroxilo eterificados con cadenas de polietilenglicol, a su vez esterificadas con una cadena de ácido graso (monolaurato, monopalmitato, monoestearato o monooleato).

25 Los polisorbatos conocidos con el nombre comercial Tween se usan a menudo en vista de sus propiedades solubilizantes como emulsionantes y aditivos antiespumantes en las fermentaciones. A partir de experimentos realizados en cultivos de *Helicobacter pylori*, los autores de la solicitud de patente citada han encontrado que dichos compuestos se comportan como potentes inhibidores del crecimiento bacteriano. Por tales razones, el documento citado propone la administración de composiciones basadas en polisorbato para el tratamiento de infecciones por *H. pylori* en el contexto de un tratamiento de erradicación secuencial, donde, sin embargo, se excluye absolutamente cualquier superposición temporal entre el tratamiento con antibióticos y el tratamiento con polisorbato.

35 De hecho, se ha encontrado que los agentes tensioactivos/emulsionantes propuestos tienen actividad bactericida en algunas concentraciones dadas, pero solo actividad bacteriostática a concentraciones más bajas, e inhiben el crecimiento de *H. pylori* sin erradicarlo totalmente. Dado que muchos antibióticos utilizados en la práctica clínica son activos solo en microorganismos que se encuentran en una fase de crecimiento activo, la presencia simultánea del agente tensioactivo/emulsionante propuesto y el antibiótico habrían sido contraproducentes. La terapia propuesta por el documento citado consiste, por lo tanto, en administrar los antibióticos conocidos para el tratamiento de *Helicobacter* en ausencia del tensioactivo/agente emulsionante propuesto y, a continuación, administrar dicho agente solo.

40 También la solicitud de patente internacional publicada N.º WO 97/36600 (AMBI Inc.), presentada en algún momento más tarde, propone el uso de composiciones que contienen polisorbatos en el tratamiento de trastornos gastrointestinales causados por *H. pylori*. Los autores refieren haber descubierto que los polisorbatos, en particular, no solo inhiben el crecimiento de *H. pylori*, sino que destruyen rápidamente dichas cepas bacterianas, y por lo tanto pueden usarse solos en la erradicación del microorganismo. El documento citado describe el uso de polioxietileno sorbitán (y en particular polisorbato 20, que es el éster monolaurato de polisorbato) solo o en combinación con otros agentes antiulcerosos conocidos, incluido los antagonistas del receptor H_2 , sales de bismuto, antiácidos e inhibidores de la bomba de protones y, específicamente, en combinación con agentes mucolíticos, pero no en combinación con antibióticos sistémicos. Por el contrario, la administración junto con antibióticos, que pueden absorberse en la circulación sistémica o pasar por el intestino, no se recomienda expresamente.

Sumario de la invención

55 Sobre la base de dicha técnica anterior, un objeto de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar nuevas preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de las infecciones por *Helicobacter pylori* que tienen actividad y tolerabilidad mejoradas, y son capaces de tratar con mayor éxito las cepas bacterianas resistentes, sin apartarse excesivamente de los protocolos terapéuticos ya consolidados para el tratamiento farmacológico de la erradicación de *H. pylori*.

60 En base a los estudios llevados a cabo en el contexto de la presente invención, se ha encontrado que, a diferencia de lo sugerido por la técnica anterior, las combinaciones de los agentes tensioactivos no iónicos conocidos por el nombre común polisorbatos y por el nombre comercial Tween y con dos de los antibióticos actualmente utilizados para el tratamiento de erradicación de *H. pylori*, específicamente metronidazol y claritromicina, muestran una actividad sinérgica inesperada, y dan como resultado composiciones sorprendentemente eficaces también contra cepas resistentes a dichos antibióticos.

Descripción detallada de la invención

Por lo tanto, la presente invención proporciona específicamente composiciones farmacéuticas para el tratamiento de infecciones por *Helicobacter pylori* que contiene, como principios activos, polisorbato y un antibiótico seleccionado de claritromicina, metronidazol y una mezcla de los mismos, caracterizado por que la relación en peso entre polisorbato y el antibiótico o mezcla antibiótica es de 1:5 y 4:1, con la condición de que se excluya una composición que contiene 10 g de claritromicina, 2 g de polisorbato 80 en 10 g de agua para inyectables. Para los fines de la presente descripción, se pretende en general que los polisorbatos sean los ésteres de polioxietileno (20) sorbitán y ácido láurico, palmítico, esteárico u oleico, donde el dígito 20 representa el número total de unidades de oxietileno de la molécula. En particular, polisorbato 80 o Tween 80 es monooleato de polioxietileno (20) sorbitán, polisorbato 20 o Tween 20 es monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán, polisorbato 40 o Tween 40 es monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán y polisorbato 60 o Tween 60 es polioxietileno (20) monoestearato de sorbitán.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el antibiótico que se formula en combinación con polisorbato es claritromicina, mientras que de acuerdo con otra realización igualmente preferida, dicho antibiótico es metronidazol. De hecho, se ha encontrado a través de la experimentación relacionada con la presente investigación, por ejemplo, que la actividad del polisorbato cuando se usa en combinación con los antibióticos específicos metronidazol y claritromicina es del tipo sinérgico, ya que las concentraciones bactericidas mínimas (CMB o CBM) de cualquiera de polisorbato y antibiótico cuando se usan en combinación son varias veces más bajas (8 veces menos para la claritromicina en una combinación de polisorbato-claritromicina) que las CMB de las dos sustancias analizadas por separado.

Preferiblemente, de acuerdo con la invención, el polisorbato empleado es polisorbato 80. Tal producto ya está ampliamente extendido como emulsionante en productos alimenticios, en particular en la producción de helado, en productos farmacéuticos para administración parenteral, como aditivo antiespumante, en cultivos bacterianos, para ejemplo, para la producción de vacunas, y se considera que es un producto seguro y bien tolerado en humanos.

En base a los resultados de un estudio de toxicidad repetido de 13 semanas en ratas tratadas con polisorbato 60, se estableció que el nivel mínimo de NOAEL (nivel sin observación de efectos adversos) para la clase de polisorbatos es de 1000 mg/kg/día. Esta última, por lo tanto, representa la dosis preclínica máxima libre de efectos secundarios. Una vez establecido el NOAEL = 100 mg/kg/día, para fijar la ADI (dosis diaria admisible) para humanos, se aplica un factor de seguridad igual a 100 y, por consiguiente, la presente IDA se fija en 10 mg/kg/día. Por lo tanto, la dosis que se considera libre de efectos secundarios tanto desde el punto de vista de los alimentos como desde el punto de vista reglamentario para el polisorbato es de aproximadamente 700-750 mg/día para un adulto y 200 mg/día para un niño. Dicho límite es en gran medida prudencial, sin embargo puede excederse, aunque sea levemente, para fines estrictamente farmacéuticos.

Los polisorbatos son líquidos oleosos a temperatura ambiente; en particular, el polisorbato 80 parece ser un líquido amarillo viscoso soluble en agua. Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, basada en polisorbato y un antibiótico seleccionado de metronidazol y claritromicina o mezclas de los mismos, se puede formular preferiblemente en una preparación farmacéutica en forma de una solución, suspensión coloidal, emulsión, jarabe o granulado. La administración en forma fluida parece ser ventajosa en vista de su capacidad inmediata para dispersarse en las paredes del estómago.

De acuerdo con algunas realizaciones preferidas de la invención, la preparación propuesta se formula de tal manera que cada unidad de dosificación de dicha composición - líquida, semisólida o sólida - contiene de 500 a 750 mg de polisorbato y 500 mg de claritromicina o 500 mg de metronidazol.

En consecuencia, teniendo en cuenta que en la terapia triple estándar para la erradicación de *Helicobacter* la dosis de antibiótico es de 500 mg dos veces al día (excluyendo amoxicilina, la dosis habitual es de 1 g dos veces al día), es posible proponer una formulación, por ejemplo en forma de jarabe, que contenga, en cada unidad de dosificación igual a 10 o 20 ml, una cantidad predeterminada de 500-750 mg de polisorbato 80 y una cantidad de 500 mg de antibiótico (claritromicina o metronidazol). Tal preparación debe administrarse dos veces al día, en una dosificación de 10 o 20 ml por volumen (1 o 2 cucharadas).

En una terapia similar a la terapia triple estándar, por lo tanto, un tratamiento realizado con la combinación polisorbato-antibiótico de la invención se puede efectuar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema:

- omeprazol 20 mg dos veces al día;
- amoxicilina 1 g dos veces al día;
- polisorbato 80-claritromicina jarabe (o polisorbato 80-metronidazol jarabe) 10 ml dos veces al día (equivalente, por ejemplo, a 500 mg de polisorbato + 500 mg de antibiótico dos veces al día).

De acuerdo con algunas realizaciones preferidas adicionales de la invención, la composición farmacéutica propuesta también contiene, como principio activo adicional, ácido ferúlico. El propósito de agregar ácido ferúlico al polisorbato es explotar su acción antioxidante y antibacteriana contra *H. pylori*, ya descrito anteriormente. En realidad, como se

señaló anteriormente, estudios recientes han demostrado que la adición de sustancias que tienen actividad de eliminación de radicales libres, como la vitamina C, a los agentes utilizados para tratar las infecciones por *H. pylori* aumentan las tasas de erradicación.

- 5 Como se muestra en los ejemplos de formulación indicados a continuación, las preparaciones farmacéuticas particularmente preferidas en vista de su practicidad de realización y uso en el tratamiento de erradicación de *H. pylori* son sobres de polvo o producto granulado, que normalmente contiene 4 g de preparación, para dispersarse en un vaso de agua antes de la administración, o el jarabe se forma con un tapón dosificador, donde el antibiótico (o la mezcla antibiótica) está contenido con parte de los excipientes en el tapón dosificador, mientras que el polisorbato, con otra parte de los excipientes y el agua requerida, están contenidos en forma de una solución en el frasco. Realizaciones similares permiten una amplia versatilidad en la definición de la formulación.

15 Específicamente, las relaciones respectivas de los diversos agentes activos se pueden seleccionar de una amplia gama de proporciones. De acuerdo con la invención, como se describirá más adelante, la relación en peso entre el polisorbato 80 y el antibiótico o mezcla antibiótica está comprendida entre 1:5 y 4:1 (polisorbato/antibiótico).

20 También es posible prever un uso adicional de los compuestos activos propuestos de acuerdo con la invención en apoyo del tratamiento antibiótico para la erradicación de *H. pylori*. Así, el ácido ferúlico y el polisorbato pueden incluirse en una preparación, por ejemplo, un jarabe que no contenga el antibiótico y que contenga, por ejemplo, además de polisorbato y ácido ferúlico, vitamina E o sus derivados, o probióticos para la protección de la flora bacteriana intestinal.

25 Una posible preparación que se puede utilizar para este propósito es un jarabe que contenga, por ejemplo, 5 % de polisorbato 80, 1 % de ácido ferúlico, 0,5 % de vitamina E PEG-ilada (y, opcionalmente, algunos probióticos), para ser administrado en dosis de 10 ml 2 veces/día, como apoyo del tratamiento de erradicación de *H. pylori*.

30 De acuerdo con un aspecto adicional de la misma, la presente divulgación proporciona el uso para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* de una combinación de polisorbato y antibiótico seleccionado de claritromicina, metronidazol y una mezcla de los mismos, donde la relación en peso entre el polisorbato y los antibióticos o la mezcla antibiótica está comprendida entre 1:5 y 4:1, con la condición de que se excluya una composición que contenga 10 g de claritromicina, 2 g de polisorbato 80 en 10 g de agua para inyectables. Como ya se indicó, en algunas realizaciones preferidas de la invención, la preparación propuesta es una combinación de polisorbato y claritromicina, mientras que en otras formas, la preparación es una combinación de polisorbato y metronidazol. En todos los casos, el tipo de polisorbato que se incluye preferiblemente en la formulación es polisorbato 80, y la formulación también comprende, preferiblemente, ácido ferúlico como antioxidante y coadyuvante de la actividad antibacteriana de la formulación.

40 Hay que señalar que también pueden preverse combinaciones y preparaciones del mismo tipo que las propuestas de acuerdo con la invención para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en seres humanos para uso veterinario, para el tratamiento de especies bacterianas similares que colonizan la cavidad oral y el aparato gastrointestinal de los animales.

45 Las especies de *H. pylori* que pueden interesar por tratamientos veterinarios incluyen, por ejemplo *H. canis* y *H. Felis*, representando los patógenos correspondientes para perros y gatos.

50 Como es evidente, la composición farmacéutica propuesta de acuerdo con la invención puede emplearse en general como antibacteriano en el tratamiento de infecciones por bacterias sensibles a metronidazol o claritromicina, pero se propone específicamente para su uso en el contexto de un tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*. Dicho tratamiento comprende la administración simultánea de otro antibiótico perteneciente al grupo de antibióticos ya consolidados para el tratamiento en cuestión, en primer lugar amoxicilina.

55 Más preferiblemente, como será evidente en lo que sigue, el tratamiento con la preparación de acuerdo con la invención se puede aplicar en casos donde el *Helicobacter* a ser erradicado pertenece a una cepa resistente a claritromicina y/o metronidazol.

Ejemplos

60 La presente invención también se describe, con fines meramente ilustrativos, en los siguientes ejemplos, que muestran posibles formulaciones basadas en polisorbato, claritromicina y/o metronidazol para su uso en el tratamiento de infecciones por *H. pylori* como se propone de acuerdo con la invención. Las formulaciones para dos formas farmacéuticas diferentes se describen en los siguientes ejemplos:

- producto en polvo, sobre de 4 gramos, para dispersar en un vaso de agua antes de la administración;
- producto en solución, jarabe para ser preparado antes de su uso, que consiste en un tapón dosificador que contiene los antibióticos y un frasco de 20 ml que contiene la solución de polisorbato 80.

Formulaciones que contienen claritromicina, metronidazol y polisorbato 80**A. Sobres de 4 gramos de producto en polvo**

- 5 Para cada uno de los siguientes ejemplos, se prepara una primera mezcla (mezcla antibiótica) que contiene los antibióticos y parte de los excipientes. Se prepara una segunda mezcla (mezcla tensioactivo) que contiene polisorbato 80 y otra parte de los excipientes. Las dos mezclas se unen y se mezclan en las proporciones que se muestran en la tabla para cada uno de los siguientes ejemplos.
- 10 La división en dos partes demuestra que el polisorbato 80 no tiene una función tecnológica, sino que es un verdadero principio activo que se prepara por separado de la mezcla antibiótica.

Ejemplo 1 – Preparación con polisorbato/antibióticos en una relación 1:5

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica		
Claritromicina	0,500	
Metronidazol	0,500	
Total de antibióticos		1,000
Ácido cítrico	0,035	
Fosfato sódico bibásico bihidrato	0,200	
Esencia de menta	0,010	
Total	1,245	
Mezcla tensioactiva		
Maltodextrina	1,000	
Xilitol	1,065	
Manitol	0,490	
Polisorbato 80	0,200	0,200
Total	2,55	
Total de la formulación	4,000	

15

Método de preparación de la mezcla tensioactiva

Los polvos de maltodextrina, el manitol y el xilitol se granulan con una solución de polisorbato 80 en agua en las proporciones mostradas en la siguiente tabla, y luego se secan en lecho fluidizado para proporcionar una mezcla tensioactiva de la composición necesaria para la formulación de la preparación.

20

Mezcla tensioactiva	g
Maltodextrina	10,00
Xilitol	10,65
Manitol	4,90
Polisorbato 80	2,00
Total	27,55

Ejemplo 2 – Preparación con polisorbato/antibióticos en una relación 1:2,5

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica		
Claritromicina	0,500	
Metronidazol	0,500	
Total de antibióticos		1,000
Ácido cítrico	0,035	
Fosfato sódico bibásico bihidrato	0,200	
Esencia de menta	0,010	
Total	1,245	
Mezcla tensioactiva		
Maltodextrina	1,000	
Xilitol	1,065	
Manitol	0,290	
Polisorbato 80	0,400	0,400
Total	2,755	
Total de la formulación	4,000	

25

Los polvos de maltodextrina, el manitol y el xilitol, dosificados en las proporciones correspondientes a la presente composición, se granulan con una solución de polisorbato 80 en agua y luego se secan para proporcionar la mezcla tensioactiva de la misma manera que en el Ejemplo 1.

5 **Ejemplo 3** – Preparación con polisorbato/antibióticos en una relación 1:1,25

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica		
Claritromicina	0,500	
Metronidazol	0,500	
Total de antibióticos		1,000
Ácido cítrico	0,035	
Fosfato sódico bibásico bihidrato	0,200	
Esencia de menta	0,010	
Total	1,245	
Mezcla tensioactiva		
Maltodextrina	1,000	
Xilitol	0,065	
Manitol	0,290	
Polisorbato 80	0,800	0,800
Total	2,755	
Total de la formulación	4,000	

Los polvos de maltodextrina, el manitol y el xilitol, dosificados en las proporciones correspondientes a la presente composición, se granulan con una solución de polisorbato 80 en agua y luego se secan para proporcionar la mezcla tensioactiva de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4 – Preparación con polisorbato/antibióticos en una relación 1:1

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica		
Claritromicina	0,500	
Metronidazol	0,500	
Total de antibióticos		1,000
Ácido cítrico	0,035	
Fosfato sódico bibásico bihidrato	0,200	
Esencia de menta	0,010	
Total	1,245	
Mezcla tensioactiva		
Maltodextrina	1,000	
Xilitol	0,465	
Manitol	0,290	
Polisorbato 80	1,000	1,000
Total	2,755	
Total de la formulación	4,000	

Los polvos de maltodextrina, el manitol y el xilitol, dosificados en las proporciones correspondientes a la presente composición, se granulan con una solución de polisorbato 80 en agua y luego se secan para proporcionar la mezcla tensioactiva de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5 – Preparación con polisorbato/antibióticos en una relación 1,25:1

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica		
Claritromicina	0,500	
Metronidazol	0,500	
Total de antibióticos		1,000
Ácido cítrico	0,035	
Fosfato sódico bibásico bihidrato	0,200	
Esencia de menta	0,010	
Total	1,245	

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla tensioactiva		
Maltodextrina	0,750	1,250
Xilitol	0,465	
Manitol	0,290	
Polisorbato 80	1,250	
Total	2,755	
Total de la formulación	4,000	

Los polvos de maltodextrina, el manitol y el xilitol, dosificados en las proporciones correspondientes a la presente composición, se granulan con una solución de polisorbato 80 en agua y luego se secan para proporcionar la mezcla tensioactiva de la misma manera que en el Ejemplo 1.

5

Ejemplo 6 – Preparación con polisorbato/antibióticos en una relación 2:1

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica		
Claritromicina	0,300	0,600
Metronidazol	0,300	
Total de antibióticos		
Ácido cítrico	0,035	1,200
Fosfato sódico bibásico bihidrato	0,200	
Esencia de menta	0,010	
Total	0,845	
Mezcla tensioactiva		
Maltodextrina	1,000	1,200
Xilitol	0,655	
Manitol	0,300	
Polisorbato 80	1,200	
Total	3,155	
Total de la formulación	4,000	

10

Los polvos de maltodextrina, el manitol y el xilitol, dosificados en las proporciones correspondientes a la presente composición, se granulan con una solución de polisorbato 80 en agua y luego se secan para proporcionar la mezcla tensioactiva de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 7 – Preparación con polisorbato/antibióticos en una relación 2,5:1

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica		
Claritromicina	0,250	0,500
Metronidazol	0,250	
Total de antibióticos		
Ácido cítrico	0,035	1,250
Fosfato sódico bibásico bihidrato	0,200	
Esencia de menta	0,010	
Total	0,745	
Mezcla tensioactiva		
Maltodextrina	1,000	1,250
Xilitol	0,705	
Manitol	0,300	
Polisorbato 80	1,250	
Total	3,255	
Total de la formulación	4,000	

15

Los polvos de maltodextrina, el manitol y el xilitol, dosificados en las proporciones correspondientes a la presente composición, se granulan con una solución de polisorbato 80 en agua y luego se secan para proporcionar la mezcla tensioactiva de la misma manera que en el Ejemplo 1.

20 B. Jarabe: Frasco con tapón dosificador

Para cada uno de los siguientes ejemplos, se prepara una primera mezcla (mezcla antibiótica), que contiene los antibióticos y parte de los excipientes, que se va a insertar en el tapón dosificador de un frasco de 20 ml. La segunda

mezcla (mezcla tensioactiva), que contiene polisorbato 80 y otra parte de los excipientes, está en forma de una solución acuosa y se coloca directamente en el frasco. Las dos mezclas se preparan para ser unidas por el usuario justo antes del uso, para no comprometer la estabilidad de los antibióticos en la solución.

- 5 También en este caso, la división en dos partes demuestra que el polisorbato 80 no tiene una función tecnológica, sino que es un verdadero principio activo que se prepara por separado de la mezcla antibiótica

Ejemplo 8 – Preparación con polisorbato/antibióticos en una relación 1:5

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica		
Claritromicina	0,500	
Metronidazol	0,500	
Total de antibióticos		1,000
Ácido cítrico	0,035	
Fosfato sódico bibásico bihidrato	0,200	
Esencia de menta	0,010	
Total	1,245	
Mezcla tensioactiva		
Xilitol	2,000	
Manitol	1,000	
Polisorbato 80	0,200	0,200
Agua	c.s. hasta 20 ml	

10

Ejemplo 9 – Preparación con polisorbato/antibióticos en una relación 1:2,5

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica: la misma que en el Ejemplo 8		1,000
Mezcla tensioactiva		
Xilitol	2,000	
Manitol	1,000	
Polisorbato 80	0,200	0,400
Agua	c.s. hasta 20 ml	

Ejemplo 10 – Preparación con polisorbato/antibióticos en una relación 1:1,25

15

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica: como en el Ejemplo 8		1,000
Mezcla tensioactiva		
Xilitol	2,000	
Manitol	1,000	
Polisorbato 80	0,800	0,800
Agua	c.s. hasta 20 ml	

Ejemplo 11 – Preparación con polisorbato/antibióticos en una relación 1:1

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica: como en el Ejemplo 8		1,000
Mezcla tensioactiva		
Xilitol	2,000	
Manitol	1,000	
Polisorbato 80	1,000	1,000
Agua	c.s. hasta 20 ml	

Ejemplo 12 – Preparación con polisorbato/antibióticos en una relación 2:1

20

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica: como en el Ejemplo 8		1,000
Mezcla tensioactiva		
Xilitol	2,000	
Manitol	1,000	
Polisorbato 80	2,000	2,000
Agua	c.s. hasta 20 ml	

Ejemplo 13 – Preparación con polisorbato/antibióticos en una relación 3:1

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica: como en el Ejemplo 8		1,000
Mezcla tensioactiva		
Xilitol	2,000	
Manitol	1,000	
Polisorbato 80	3,000	3,000
Agua	c.s. hasta 20 ml	

5 **Formulaciones que contienen metronidazol y polisorbato 80**A. Sobres de 4 gramos del producto en polvo

10 El método de preparación es el mismo que para las formulaciones en sobres que contienen claritromicina, metronidazol y polisorbato.

Ejemplo 14 – Preparación con polisorbato/metronidazol en una relación 1:2,5

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica		
Metronidazol	0,500	0,500
Maltodextrina	0,500	
Ácido cítrico	0,035	
Fosfato sódico bibásico bihidrato	0,200	
Esencia de menta	0,010	
Total	1,245	
Mezcla tensioactiva		
Maltodextrina	1,000	
Xilitol	1,605	
Manitol	0,490	
Polisorbato 80	0,200	0,200
Total	2,755	
Total de la formulación	4,000	

15 **Ejemplo 15** – Preparación con polisorbato/metronidazol en una relación 2,5:1

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica		
Metronidazol	0,500	0,500
Ácido cítrico	0,035	
Fosfato sódico bibásico bihidrato	0,200	
Esencia de menta	0,010	
Total	0,745	
Mezcla tensioactiva		
Maltodextrina	1,150	
Xilitol	0,565	
Manitol	0,290	
Polisorbato 80	1,250	1,250
Total	3,255	
Total de la formulación	4,000	

B. Jarabe: frasco con tapón dosificador

20 El método de preparación es el mismo que para las formulaciones en jarabe que contienen claritromicina, metronidazol y polisorbato.

Ejemplo 16 – Preparación con polisorbato/metronidazol en una relación 1:1

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica		

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Metronidazol	0,500	0,500
Ácido cítrico	0,035	
Fosfato sódico bibásico bihidrato	0,200	
Esencia de menta	0,010	
Total	0,745	
Mezcla tensioactiva		
Xilitol	2,000	0,500
Manitol	1,000	
Polisorbato 80	0,500	
Agua	c.s. hasta 20 ml	

Ejemplo 17 – Preparación con polisorbato/metronidazol en una relación 4:1

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica: como el en Ejemplo 16		0,500
Mezcla tensioactiva		
Xilitol	2,000	2,000
Manitol	1,000	
Polisorbato 80	2,000	
Agua	c.s. hasta 20 ml	

5 Formulaciones que contienen claritromicina y polisorbato 80

A. Sobres de 4 gramos del producto en polvo

El método de preparación es el mismo que para las formulaciones en sobres que contienen claritromicina, metronidazol y polisorbato.

Ejemplo 18 – Preparación con polisorbato/claritromicina en una relación 1:2,5

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica		
Claritromicina	0,500	0,500
Maltodextrina	0,500	
Ácido cítrico	0,035	
Fosfato sódico bibásico bihidrato	0,200	
Esencia de menta	0,010	
Total	1,245	
Mezcla tensioactiva: como en el Ejemplo 14		0,200
Formulación total	4,000	

Ejemplo 19 – Preparación con polisorbato/claritromicina en una relación 2:1

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica		
Claritromicina	0,500	0,500
Ácido cítrico	0,035	
Fosfato sódico bibásico bihidrato	0,200	
Esencia de menta	0,010	
Total	0,745	
Mezcla tensioactiva		
Maltodextrina	1,400	1,000
Xilitol	0,565	
Manitol	0,290	
Polisorbato 80	1,000	
Total	3,255	
Total de la formulación	4,000	

B. Jarabe: frasco con tapón dosificador

El método de preparación es el mismo que para las formulaciones en jarabe que contienen claritromicina, metronidazol y polisorbato.

Ejemplo 20 – Preparación con polisorbato/claritromicina en una relación 1:1,25

5

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica		
Claritromicina	0,500	0,500
Ácido cítrico	0,035	
Fosfato sódico bibásico bihidrato	0,200	
Esencia de menta	0,010	
Total	0,745	
Mezcla tensioactiva		
Xilitol	2,000	0,400
Manitol	1,000	
Polisorbato 80	0,400	
Agua	c.s. hasta 20 ml	

Ejemplo 21 – Preparación con polisorbato/claritromicina en una relación 3:1

Componentes	Peso (g)	Principios activos (g)
Mezcla antibiótica: como en el Ejemplo 20		
Mezcla tensioactiva		
Xilitol	2,000	2,000
Manitol	1,000	
Polisorbato 80	1,500	
Agua	c.s. hasta 20 ml	

- 10 Las características específicas de la invención, así como las ventajas de la misma en comparación con las soluciones de las técnicas conocidas, resultarán más claramente con referencia a la experimentación presentada a continuación con fines meramente ilustrativos.

Evaluación de la actividad antibacteriana de las combinaciones propuestas contra *H. pylori*

15

Con el fin de determinar el rendimiento de las combinaciones propuestas de principios activos de acuerdo con la invención en el tratamiento farmacológico de la erradicación de *Helicobacter pylori*, se ha formulado la hipótesis de comenzar con los tratamientos farmacológicos estándar descritos previamente para la terapia triple, detectando la efectividad *in vitro* de los agentes antibióticos usados en tal terapia, solos o en combinación con el agente adicional antimicrobiano propuesto.

20

Para las pruebas de sensibilidad se usaron 10 cepas de *H. pylori*, cuyas características se describen en la siguiente Tabla 1.

25

Como se indicó anteriormente, las cepas bacterianas que contienen la isla de patogenicidad *cag* son mucho más virulentas que las que no la contienen. Las cepas *cag* positivo y las cepas *cag* negativo son tan diferentes entre sí que para esta especie se ha creado el concepto de "cuasiespecies".

30

Esta es principalmente la razón por la cual cuando llevamos a cabo nuestros estudios sobre la efectividad de los agentes antibacterianos en *Helicobacter pylori* es necesario probar algunos representantes de ambos grupos de clones bacterianos (es decir, cepas con la isla de patogenicidad *cag* y cepas sin dicha isla).

Presencia de CagA y resistencia de las cepas de *H. pylori* examinadas y patología de los correspondientes pacientes

Cepas de <i>H. pylori</i>										
	CCUG 17874 (CagA+)	G50 (CagA-)	G21 (CagA-)	4Kb (CagA+)	Di Simpli (CagA+)	10K (CagA+)	328 (CagA+)	328 Km (mutante isogénico CagA-)	M/C-R1 (CagA+)	M/C-R2 (CagA+)
Presencia de CagA	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+
Patología	cepa tipo	GCnA	GCnA	CG	GCE	CG	GC		GCnA	GCnA
Resistencia a los antibióticos	met	-	-	-	-	-	-	-	met y clar	met y clar
Leyenda: GCnA, gastritis crónica no atrófica; CG, carcinoma gástrico; GCE, gastritis crónica activa; met, metronidazol; clar, claritromicina										

Para la ejecución de las pruebas de actividad antibacteriana frente a las diversas cepas de *H. pylori*, los materiales de prueba se prepararon de la siguiente manera.

5 El polisorbato 80 se solubilizó en agua a una concentración del 5 %. El ácido ferúlico se solubilizó en tampón TRIS a una concentración del 0,4 % (peso/volumen).

Después de una mayor dilución en caldo de *Brucella* que contenía un 10 % de suero fetal bovino, las muestras se esterilizaron por filtración a través de membranas con poros de 0,22 µm.

10 Los diversos antibióticos, amoxicilina, metronidazol, claritromicina y levofloxacina se usaron ya disueltos, en su formulación para perfusión intravenosa. En el momento de la prueba las muestras se diluyeron en doble caldo de *Brucella*, en un volumen de 100 µl, en placas de microtitulación.

15 Las diversas cepas fueron cultivadas en agar de *Brucella* con suero bovino fetal al 10 % en frascos donde se estableció una atmósfera de tensión de oxígeno reducida, obtenida con bolsas "Campypack", a 37 ° C durante 48 horas

20 En el momento de la prueba, cada cepa se suspendió en caldo de *Brucella* a la densidad óptica correspondiente al patrón de opacidad McFarland N.º 4 (aproximadamente 10^8 UFC/ml) y se diluyó posteriormente 1:20 en el mismo caldo (5×10^5 UFC/ml aprox.); a continuación se añadieron 4 µl de cada suspensión bacteriana a las diversas diluciones de las muestras; cada pocillo contenía, por lo tanto, aproximadamente 2×10^5 UFC/ml.

25 Después de la incubación durante una noche en la misma atmósfera microaerófila a 37 °C, se depositaron 3 µl de cada dilución en placas de agar de *Brucella*-suero bovino fetal, que se incubó de inmediato a 37 °C en la misma atmósfera durante 3-5 días.

La concentración más baja en caldo de la muestra de prueba cuyo subcultivo en agar mostró la ausencia total de crecimiento bacteriano se consideró como la concentración bactericida mínima (CBM).

30 Los resultados de varias pruebas se recopilan en la siguiente **Tabla 2**.

TABLA 2

Concentraciones bactericidas mínimas (CBM) de polisorbato 80, ácido férulico y algunos antibióticos contra diferentes cepas de <i>H. pylori</i>										
Sustancia	Cepas de <i>H. pylori</i>									
	CCUG 17874	G50	G21	4Kb	Di Simpli	10K	328	328 Km	M/C-R1	M/C-R2
						CBM (µg/ml)				
polisorbato 80	5,0	4,0	1,6	31	25	6,2	31-62	62	160	62
claritromicina	0,25	0,2	0,2	0,1	0,4		0,2		320	2500
metronidazol	3,1				10		16		40	320
amoxicilina		0,04				0,08				
levofloxacino		0,16				0,31				
polisorbato / claritromicina	1,25 / 0,016						31 / 0,025		80 / 20	31 / 2,5
polisorbato / metronidazol							16 / 0,25		80 / 4,0	
polisorbato / amoxicilina		4 / 0,02				6,2/0,08				
polisorbato / levofloxacino		4 / 0,08				6,2/0,31				
ácido férulico en TRIS	1250	1100	1100	1100	1100	1100	1250	1250	900-1100	800-900
ácido férulico / claritromicina	625 / 0,125									
ácido férulico / metronidazol	625 / 1,6				250/5					

A partir de los datos presentados en la tabla anterior, se pueden extraer las siguientes observaciones.

- la CBM de claritromicina frente a la cepa multirresistente M/C-R2 cae de 2500 µg/ml a 2,5 µg/ml cuando el antibiótico se usa en combinación con polisorbato.
- 5 • la actividad sinérgica del polisorbato también se muestra con las cepas sensibles; las CBM de los antibióticos caen 8-10 veces cuando se usan polisorbato y claritromicina en combinación (cepas CCUG 17874 y 328).
- las CBM de polisorbato, metronidazol y claritromicina contra la cepa 328 son, respectivamente, 62 µg/ml, 16 µg/ml y 0,2 µg/ml; las CBM de la combinación de polisorbato-metronidazol son 16 µg/ml y 0,25 µg/ml; las de la combinación polisorbato-claritromicina son 32 µg/ml y 0,025 µg/ml. Esta cepa es resistente al metronidazol solamente. Se puede observar que la actividad de metronidazol combinado con polisorbato aumenta 64 veces y la actividad de claritromicina en combinación con polisorbato aumenta 8 veces.
- 10 • las CBM de polisorbato, metronidazol y claritromicina contra la cepa resistente M/C-R1 son, respectivamente, 160 µg/ml, 40 µg/ml y 320 µg/ml. Las CBM de la combinación polisorbato-metronidazol son 80 µg/ml y 4 µg/ml; las de la combinación polisorbato-claritromicina son 80 µg/ml y 20 µg/ml. Los niveles de resistencia a metronidazol y claritromicina se redujeron, respectivamente, en 10 y 16 veces.
- 15 • las CBM de polisorbato y claritromicina frente a la cepa resistente M/C-R2 son, respectivamente, 62 µg/ml y 2500 µg/ml; las de la combinación polisorbato-claritromicina son 32 µg/ml y 2,5 µg/ml. En este caso, la CBM se redujo a los niveles de la claritromicina considerados casi inactivos (1 µg/ml, según algunos, 2 µg/ml, según otros).
- 20 • el hecho de que la combinación con polisorbato aumenta en gran medida la actividad bactericida de los dos antibióticos metronidazol y claritromicina tiene una relevancia inmediata en lo que respecta al metronidazol, ya que se ha observado que los niveles bajos de resistencia al metronidazol pueden superarse aumentando la dosificación del medicamento. Puede suponerse que también en el caso de la claritromicina, la reducción de la resistencia debida a la combinación con polisorbato se traduce en una mayor eficacia del tratamiento.
- 25 • la combinación amoxicilina/polisorbato 80 y la combinación levofloxacina/polisorbato 80, por el contrario, han mostrado una actividad de tipo meramente aditiva. Considerando el ejemplo de las cepas G50 y 10K, las CBM de polisorbato son, respectivamente, 4 µg/ml y 6,2 µg/ml. Las CBMs de amoxicilina son 0,04 µg/ml y 0,08 µg/ml; las de la combinación polisorbato/amoxicilina son 0,02 µg/ml (en otra prueba, se han obtenido 2/0,04 µg/ml) y 6,2/0,08 µg/ml. Las CBM de levofloxacina para las dos cepas son, respectivamente, 0,16 µg/ml y 0,31 µg/ml; las de la combinación de polisorbato/levofloxacina son 4/0,08 µg/ml y 6,2/0,31 µg/ml.
- 30

Con referencia a la misma tabla, en relación con la experimentación con ácido ferúlico, se obtuvieron los siguientes resultados.

- El ácido ferúlico mostró una actividad bactericida contra todas las cepas de *H. pylori*, incluidas las dos cepas resistentes a metronidazol/claritromicina. Las CBM varían de 0,8 a 1,2 mg/ml.
- 35 • La combinación de ácido ferúlico/polisorbato mostró una actividad del tipo aditivo.

Del estudio experimental sintetizado anteriormente es posible sacar las siguientes conclusiones:

- 40 • La combinación polisorbato/metronidazol y la combinación polisorbato/claritromicina, a diferencia de las combinaciones de polisorbato con otros antibióticos, muestran una actividad bactericida sinérgica, que también se mantiene frente a las cepas resistentes a los dos antibióticos.
- El producto antioxidante de un ácido ferúlico de origen natural es activo como antibacteriano contra *H. pylori*, incluso si la combinación de ácido ferúlico/polisorbato muestra una actividad meramente aditiva.
- 45

La presente invención se ha divulgado con referencia particular a algunas realizaciones específicas de la misma, pero debe entenderse que las personas expertas en la materia pueden realizar modificaciones y cambios sin apartarse del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que contiene, como principios activos, polisorbato y un antibiótico seleccionado de claritromicina, metronidazol y una mezcla de los mismos, donde la relación en peso entre el polisorbato y el antibiótico o la mezcla de antibióticos es de 1:5 a 4:1, para su uso en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, con la condición de que se excluya una composición que contenga 10 g de claritromicina, 2 g de polisorbato 80 en 10 g de agua para inyectables.
2. Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el dicho antibiótico es claritromicina.
3. Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el dicho antibiótico es metronidazol.
4. Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el dicho polisorbato es polisorbato 80.
5. Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, formulada en una preparación farmacéutica en forma de una solución, una suspensión coloidal, una emulsión, un jarabe o un granulado.
6. Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde cada unidad de dosificación líquida, semisólida o sólida en la dicha composición contiene de 500 a 750 mg de polisorbato y 500 mg de claritromicina y/o 500 mg de metronidazol.
7. Una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 4 que contiene, como principio activo adicional, ácido ferúlico.
8. Una combinación de polisorbato y un antibiótico seleccionado de claritromicina, metronidazol y una mezcla de los mismos, donde la relación en peso entre el polisorbato y el antibiótico o la mezcla de antibióticos es de 1:5 a 4:1, para su uso en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, con la condición de que se excluya una composición que contenga 10 g de claritromicina, 2 g de polisorbato 80 en 10 g de agua para inyectables.
9. Una combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el dicho antibiótico es una combinación de claritromicina y metronidazol.
10. Una combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el dicho antibiótico es claritromicina.
11. Una combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el dicho antibiótico es metronidazol.
12. Una combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el dicho polisorbato es polisorbato 80.
13. Una combinación para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8-12 para el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*.
14. Una combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicho *Helicobacter pylori* pertenece a una cepa resistente a la claritromicina y/o al metronidazol.