

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
24 de noviembre de 2011 (24.11.2011)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2011/144787 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/05 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2011/070358

(22) Fecha de presentación internacional:

18 de mayo de 2011 (18.05.2011)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P201030762 20 de mayo de 2010 (20.05.2010) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US):

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES). **UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID** [ES/ES]; Ciudad Universitaria de Cantoblanco, E-28049 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):

CARRASCOSA SANTIAGO, Alfonso Vicente [ES/ES]; Instituto de Fermentaciones Industriales, Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **MARTÍNEZ RODRÍGUEZ, Adolfo José** [ES/ES]; Instituto de Fermentaciones Industriales, Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **LÓPEZ-BREA CALVO, Manuel** [ES/ES]; Universidad Autónoma de Madrid, Ciudad Universitaria de Cantoblanco, E-28049 Madrid (ES). **ALARCÓN CAVERO, Teresa** [ES/ES]; Universidad Autónoma de Madrid, Ciudad Universitaria de Cantoblanco, E-28049 Madrid (ES). **RODRIGO GIL, Sandra** [ES/ES]; Universidad Autónoma de Madrid,

Ciudad Universitaria de Cantoblanco, E-28049 Madrid (ES).

(74) Mandatario: **UNGRIA LÓPEZ, Javier**; Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: USE OF PHENOLIC COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI-INDUCED DISEASES

(54) Título : USO DE COMPUESTOS FENÓLICOS PARA EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS CAUSADAS POR HELICOBACTER PYLORI

(57) Abstract: The invention relates to a series of phenolic compounds which can be extracted from grapes or wine and which have a bactericidal capacity against Helicobacter pylori, as a result of which said compounds can be used to produce a drug for the treatment and/or prevention of diseases caused by this bacterium or as additives in functional foods or food products.

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



WO 2011/144787 A1

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

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

10

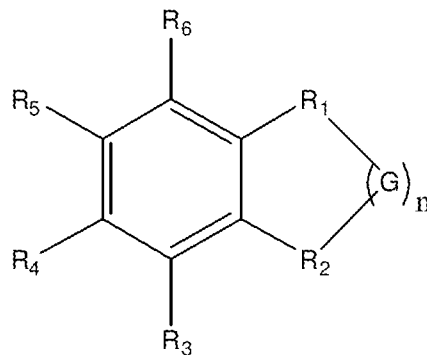
ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

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

30

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

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



(I)

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

5 donde n puede ser 0 ó 1;

cuando n=0,

R₁ es hidrógeno,

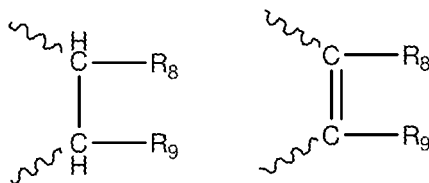
R₂ es -OR₇, donde R₇ se selecciona entre H o alquilo C₁-C₆,

cuando n=1,

10 R₁ es -O-,

R₂ se selecciona entre -C(O)- o -CH₂-

G se selecciona entre los siguientes grupos:



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

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

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

20 *Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa de la Familia de las *Helicobacteraceae* que infecta el mucus del epitelio estomacal humano. Muchas úlceras y algunos tipos de gastritis se deben a infecciones por *H. pylori*. En muchos casos, los sujetos infectados nunca llegan a desarrollar

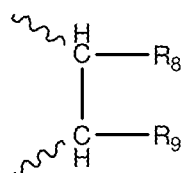
ningún tipo de síntoma. Esta bacteria vive exclusivamente en el estómago humano, siendo el único organismo conocido que puede subsistir en un ambiente tan extremadamente ácido. Es una bacteria espiral que puede "atornillarse" literalmente por sí misma para colonizar el epitelio estomacal, por lo que su tratamiento es complicado y puede permanecer en su hospedador durante toda su vida.

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

El término "alqueno" se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, etc. Los radicales alquenos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

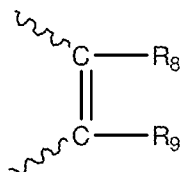
En una realización preferida, $n=1$.

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



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

En otra realización más preferida G es el siguiente grupo:



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

- 5 En una realización aún más preferida, R_2 es $-\text{CH}_2-$.

En una realización aún más preferida, R_8 es un fenilo sustituido por al menos un grupo -OH.

- 10 En otra realización aún más preferida, R_9 es -OH.

En otra realización preferida, $n=0$.

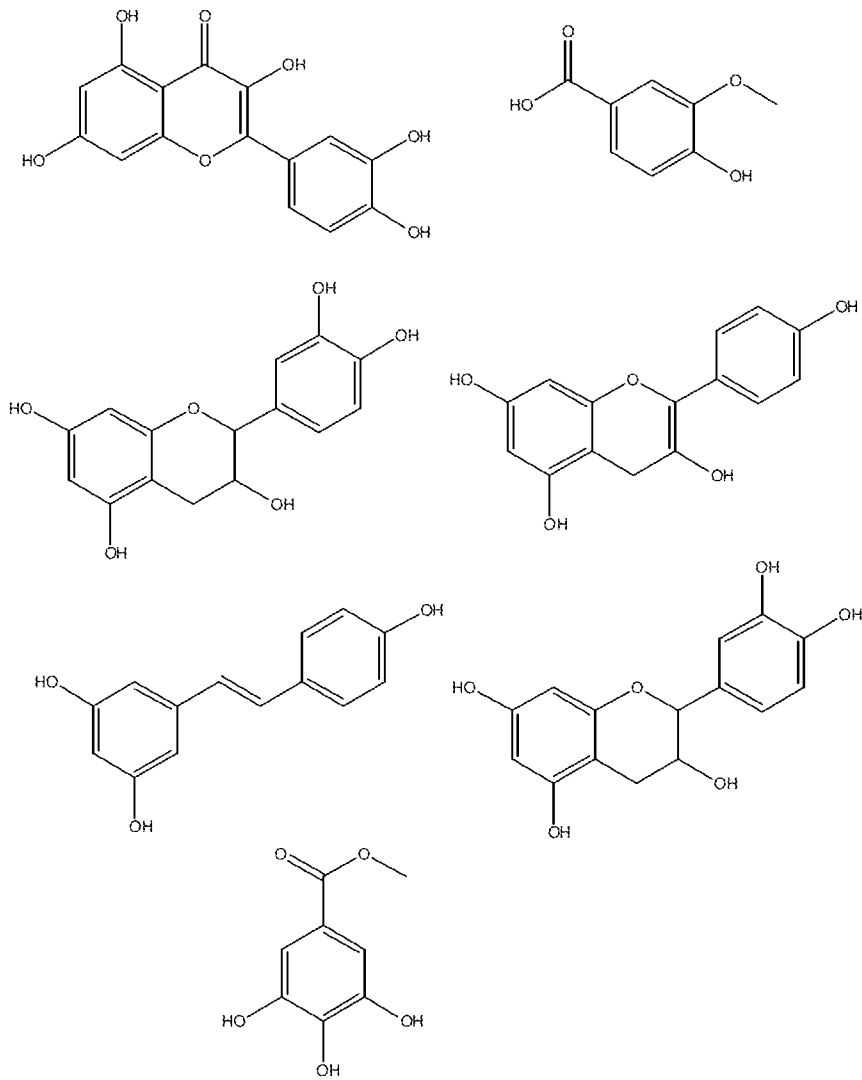
En una realización aún más preferida, R_2 es -OH.

15

En otra realización aún más preferida R_6 es un alquenilo sustituido por un fenilo.

- 20 En otra realización aún más preferida R_6 es $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, donde R_{10} se selecciona entre H o metilo.

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



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

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

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

5

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

15 EJEMPLOS

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

20

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

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

Se determinó la actividad de los siguientes compuestos fenólicos mediante un método de difusión con disco: epicatequina, ácido gálico, resveratrol, ácido cumárico, ácido ferúlico, metil galato, catequina, quercitina, ácido vanílico y kaempferol. Se probó de forma simultánea la actividad de etanol pues los

30

compuestos estaban disueltos en esta sustancia y agua (10:90 v/v) a una concentración de 25 mM.

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

10 Resultados:

- Resveratrol produjo inhibición en todas las cepas probadas con un halo comprendido entre 18-45 mm. Metil galato produjo inhibición en todas las cepas con un halo comprendido entre 17-35 mm.
- Epicatequina inhibió a 3 cepas con un rango de entre 12-25 mm. Catequina
15 inhibió 7 a cepas con un halo entre 10-20 mm.
- Quercitina inhibió a 7 cepas con un halo entre 10-12 mm.
- Ácido vanílico inhibió 1 cepa con un halo de 8 mm.
- Kaempferol inhibió a 10 cepas con un halo entre 10-23 mm.
- Ácido gálico, Ácido cumárico y Ácido ferúlico no inhibieron ninguna de las
20 cepas probadas.

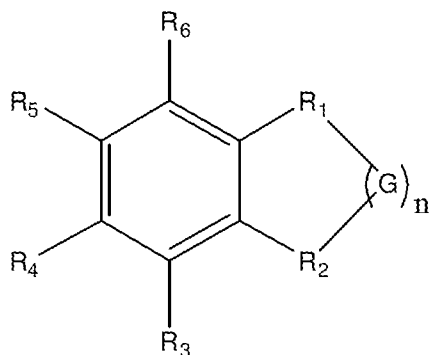
El etanol utilizado como control tampoco inhibió a ninguna de las cepas probadas.

Conclusión:

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

REIVINDICACIONES

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



(I)

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

donde n puede ser 0 ó 1;

cuando n=0,

R₁ es hidrógeno,

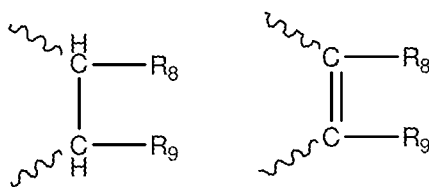
R₂ es -OR₇, donde R₇ se selecciona entre H o alquilo C₁-C₆,

cuando n=1,

R₁ es -O-,

R₂ se selecciona entre -C(O)- o -CH₂-

G se selecciona entre los siguientes grupos:



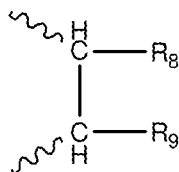
donde R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre -OH o fenilo,

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

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

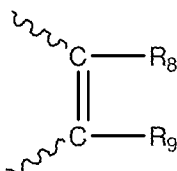
2. Uso según la reivindicación 1 donde $n=1$.

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



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

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



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

10

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

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

15

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

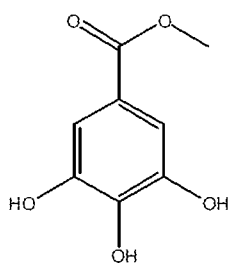
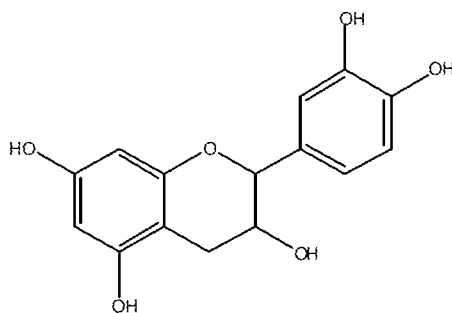
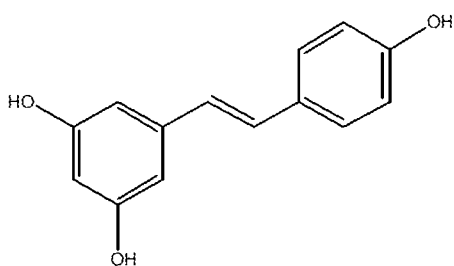
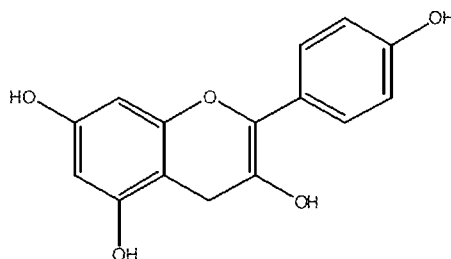
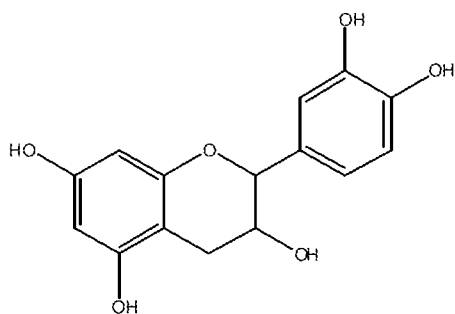
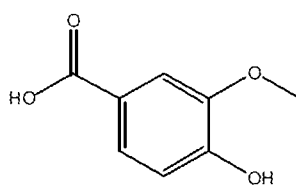
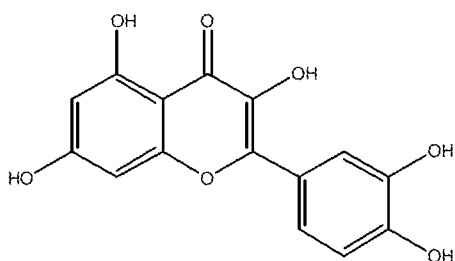
8. Uso según la reivindicación 1 donde $n=0$.

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

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

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

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



13. Uso un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la fabricación de una composición antibacteriana contra *Helicobacter pylori*.
- 5
14. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de patologías causadas por *Helicobacter pylori*.
- 10
15. Uso del compuesto según la reivindicación 14, donde las patologías causadas por *Helicobacter pylori* se seleccionan de la lista que comprende gastritis, diarrea o úlcera gastroduodenal.
- 15
16. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, como aditivo en alimentos funcionales, suplementos alimentarios o procesados o manufacturados alimentarios.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070358

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LIN, Y.T. ET AL.: "Enhancement of antioxidant activity and inhibition of Helicobacter pylori by phenolic phytochemical-enriched alcoholic beverages". Process Biochemistry, 2005, vol. 40, pages 2059-2065, pages 2062-2064.	1-16
X	TOMBOLA, F. ET AL.: "Plant polyphenols inhibit VacA, a toxin secreted by the gastric pathogen Helicobacter pylori", FEBS Letters, 2003, vol. 543, pages 184-189, figure 1 and page 186, discusión.	1-16
X	MAHADY, G.B. ET AL.: "Resveratrol and red wine extracts inhibit the growth of CagA + strains of Helicobacter pylori in vitro", American Journal of Gastroenterology, 2003, vol. 98, page 1440, the whole document.	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28/09/2011

Date of mailing of the international search report

(17/10/2011)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer

H. Aylagas Cancio

Telephone No. 91 3498563

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2011/070358

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MAHADY, G.B.: "Resveratrol inhibits the growth of Helicobacter pylori in vitro". American Journal of Gastroenterology, 2000, Letters to the Editor, page 1849, the whole document	1-16
X	MARTINI, S. ET AL.: "Antimicrobial activity against Helicobacter pylori strains and antioxidant properties of blackberry leaves (Rubus ulmifolius) and isolated compounds", 2009, vol. 34, pages 50-59, page 54, paragraph 3.3.	1-16
X	CHUN, S. ET AL.: "Phenolic antioxidants from clonal oregano (origanum vulgare) with antimicrobial activity against Helicobacter Pylori". Process Biochemistry, 2005, vol. 40, pages 809-816, page 814, table 1, paragraph 3.4.	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070358

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

These claims relate to a method for treatment of the human or animal body by therapy. The search was carried out on the basis of the possible effects of the compounds.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070358

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/05 (2006.01)

A61K31/352 (2006.01)

A61K31/192 (2006.01)

A61P1/04 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070358

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	LIN, Y.T. ET AL.: "Enhancement of antioxidant activity and inhibition of Helicobacter pylori by phenolic phytochemical-enriched alcoholic beverages". Process Biochemistry, 2005, vol. 40, páginas 2059-2065, páginas 2062-2064.	1-16
X	TOMBOLA, F. ET AL.: "Plant polyphenols inhibit VacA, a toxin secreted by the gastric pathogen Helicobacter pylori", FEBS Letters, 2003, vol. 543, páginas 184-189, figura 1 y página 186, discusión.	1-16
X	MAHADY, G.B. ET AL.: "Resveratrol and red wine extracts inhibit the growth of CagA + strains of Helicobacter pylori in vitro", American Journal of Gastroenterology, 2003, vol. 98, página 1440, todo el documento.	1-16

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
28/09/2011

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
17 de octubre de 2011 (17/10/2011)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
H. Aylagas Cancio
Nº de teléfono 91 3498563

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070358

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	MAHADY, G.B.: "Resveratrol inhibits the growth of Helicobacter pylori in vitro". American Journal of Gastroenterology, 2000, Letters to the Editor, página 1849, todo el documento	1-16
X	MARTINI, S. ET AL.: "Antimicrobial activity against Helicobacter pylori strains and antioxidant properties of blackberry leaves (Rubus ulmifolius) and isolated compounds", 2009, vol. 34, páginas 50-59, página 54, apartado 3.3.	1-16
X	CHUN, S. ET AL.: "Phenolic antioxidants from clonal oregano (origanum vulgare) with antimicrobial activity against Helicobacter Pylori". Process Biochemistry, 2005, vol. 40, páginas 809-816, página 814, tabla 1, apartado 3.4.	1-16

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2011/070358

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones según el artículo 17.2.a) por los siguientes motivos:

1. ☐ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
2. ☒ Las reivindicaciones n°s: 1-16
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:

Se refieren a un método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal. La búsqueda se ha realizado considerando los posibles efectos de los compuestos.

3. ☐ Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

Indicación en cuanto a la protesta

- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
- ☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2011/070358

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/05 (2006.01)

A61K31/352 (2006.01)

A61K31/192 (2006.01)

A61P1/04 (2006.01)