



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-247914- -00000-0000
Fecha: 2013-10-18 16:23:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO _____
PRODUCTOS MEDICOS PARA USO EN ENFERMEDADES RELACIONADAS
CON INFECCIONES MICROBIANAS EN EL TRACTO AERODIGESTIVO
SUPERIOR

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ BIOHIT OYJ

DOMICILIO _____ HELSINKI, FINLANDIA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

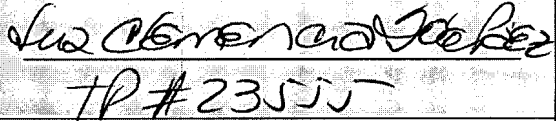
No. 13-247914- -00000-0000

Fecha: 2013-10-18 16:23:27
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 54

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/FI2012/050377	Fecha 2012/04/18
Publicación Internacional No.		WO 2012/143608 A3	Fecha 2012/10/26
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
PRODUCTOS MÉDICOS PARA USO EN ENFERMEDADES RELACIONADAS CON INFECCIONES MICROBIANAS EN EL TRACTO AERODIGESTIVO SUPERIOR			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 009/022, A61K 031/197, A61K 047/036, A61P 001/004, A61P 031/004			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
BIOHIT OYJ			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Laippatie 1, 00880 Helsinki, Finlandia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Helsinki	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Finlandia	Finlandia
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. HÄRKÖNEN		Matti	Finlandés
2. MARVOLA;		Tuuli	Finlandés
3. SALASPURO		Mikko	Finlandés
4. SUOVANIEMI		Osmo	Finlandés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. Finlandia			Espoo
2. Finlandia			Helsinki
3. Finlandia			Helsinki
4. Finlandia			Helsinki
DIRECCIÓN			
1. Harjunviita 14 C 24, 02110 Espoo, Finlandia			
2. Säterintie 24 C 47, 00720 Helsinki, Finlandia			
3. Savilankatu 3 B 37, 00290 Helsinki, Finlandia			
4. Kulopolku 6, 00570 Helsinki, Finlandia			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
FINLANDIA		FI	20115377
U.S.A.		US	61/476,335
(32) FECHA (AAAA/MM/DD)			
2011/04/18			
2011/04/18			
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-103757 No. 13-104908	Fecha: 2013/10/15 Fecha: 2013/10/16
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma 	
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555	

17	ANEXOS
----	--------

Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>19</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>18</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>2</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación correspondiente a la inscripción del cambio de dirección del inventor Mikko SALASPURO.

Documentación Jurídica

9.

☐ Poderes, si fuera el caso.

10.

☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.

11.

☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.

12.

☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.

13. Reducción de tasas

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.

☐ Hoja de información complementaria.

☐ Otros, especificar

14.

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000.

15.

☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.

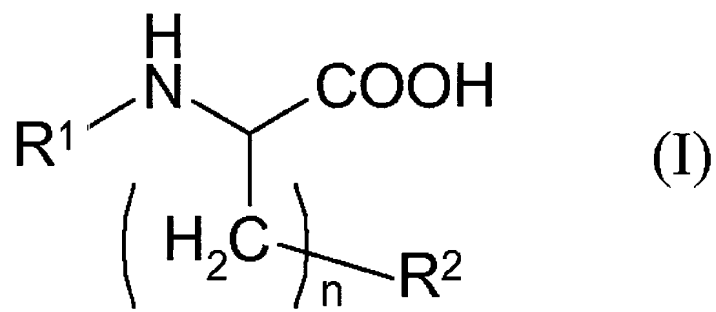
16.

☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.

17.

☒ Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales a 10 por \$240.000.

FIGURA CARACTERISTICA



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number

WO 2012/143608 A3

(43) International Publication Date
26 October 2012 (26.10.2012)

(51) International Patent Classification:

A61K 31/197 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/FI2012/050377

(22) International Filing Date:

18 April 2012 (18.04.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

20115377 18 April 2011 (18.04.2011) FI
61/476,335 18 April 2011 (18.04.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BIOHIT
OYJ [FI/FI]; Laippatie 1, FI-00880 Helsinki (FI).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HÄRKÖNEN, Matti
[FI/FI]; Harjunviita 14 C 24, FI-02110 Espoo (FI). MAR-
VOLA, Tuuli [FI/FI]; Säterintie 24 C 47, FI-00720 Hel-
sinki (FI). SALASPURO, Mikko [FI/FI]; Runeberginkatu
55 a A 15, FI-00260 Helsinki (FI). SUOVANIEMI, Osmo
[FI/FI]; Kulopolku 6, FI-00570 Helsinki (FI).

(74) Agent: SEPPO LAINE OY; Itämerenkatu 3 B, FI-00180
Helsinki (FI).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): 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, QA, RO, RS, RU, RW, 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.

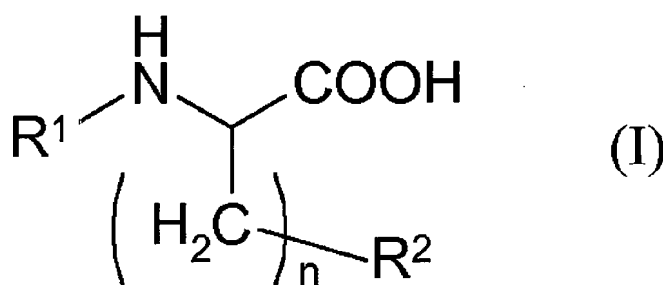
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, 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).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
13 December 2012

(54) Title: MEDICAL PRODUCTS FOR USE IN CONDITIONS RELATED TO MICROBIAL INFECTIONS IN THE UPPER
AERODIGESTIVE TRACT



(57) Abstract: The present invention concerns products, such as compositions or medical devices, comprising one or more com-
pounds of the Formula I, containing one or more free sulphhydryl groups, where R¹ is hydrogen or an acetyl group, and R² is asulph-
hydryl group or a C1-C5 straight chained or branched hydrocarbon chain, optionally containing one or more heteroatoms selected
from O, N and S, further containing one or more free sulphhydryl groups, for use in connection with *Helicobacter pylori* infections
or other related infections, either as such or as combinations with antibiotics, whereby the compound(s) and optionally, when
present, the antibiotic(s), are mixed with one or more pharmaceutically acceptable carriers providing sustained local release in the
stomach or elsewhere in the upper aerodigestive tract.

WO 2012/143608 A3

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
26 October 2012 (26.10.2012)



(10) International Publication Number
WO 2012/143608 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/FI2012/050377

(22) International Filing Date:
18 April 2012 (18.04.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
20115377 18 April 2011 (18.04.2011) FI
61/476,335 18 April 2011 (18.04.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BIOHIT
OYJ [FI/FI]; Laippatie 1, FI-00880 Helsinki (FI).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HÄRKÖNEN, Matti
[FI/FI]; Harjunviita 14 C 24, FI-02110 Espoo (FI). MAR-
VOLA, Tuuli [FI/FI]; Säterintie 24 C 47, FI-00720 Hel-
sinki (FI). SALASPURO, Mikko [FI/FI]; Runeberginkatu
55 a A 15, FI-00260 Helsinki (FI). SUOVANIEMI, Osmo
[FI/FI]; Kulopolku 6, FI-00570 Helsinki (FI).

(74) Agent: SEPPO LAINE OY; Itämerenkatu 3 B, FI-00180
Helsinki (FI).

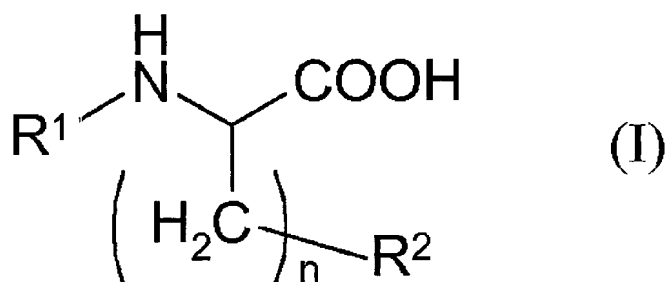
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, QA, RO, RS, RU, RW, 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) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), European (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).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: MEDICAL PRODUCTS FOR USE IN CONDITIONS RELATED TO MICROBIAL INFECTIONS IN THE UPPER
AERODIGESTIVE TRACT



(57) Abstract: The present invention concerns products, such as compositions or medical devices, comprising one or more com-
pounds of the Formula I, containing one or more free sulphhydryl groups, where R¹ is hydrogen or an acetyl group, and R² is asulph-
hydryl group or a C1-C5 straight chained or branched hydrocarbon chain, optionally containing one or more heteroatoms selected
from O, N and S, further containing one or more free sulphhydryl groups, for use in connection with *Helicobacter pylori* infections
or other related infections, either as such or as combinations with antibiotics, whereby the compound(s) and optionally, when
present, the antibiotic(s), are mixed with one or more pharmaceutically acceptable carriers providing sustained local release in the
stomach or elsewhere in the upper aerodigestive tract.

WO 2012/143608 A2

PRODUCTOS MÉDICOS PARA USO EN ENFERMEDADES RELACIONADAS CON INFECCIONES MICROBIANAS EN EL TRACTO AERODIGESTIVO SUPERIOR

Campo de la Invención

La presente invención tiene que ver con composiciones farmacéuticamente aceptables, dispositivos médicos y combinaciones para destruir parcial o completamente biopelículas formadas por *Helicobacter pylori* u otros microbios que son capaces de sobrevivir en el tracto aerodigestivo superior, especialmente en el estómago, o varios de tales microbios, o para prevenir la formación de tales biopelículas, o para erradicar el microbio(s).

Descripción del Arte Relacionado

La infección con *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una causa de gastritis activa crónica, la cual aumenta significativamente el riesgo de metaplasia intestinal en el estómago, y se encuentra indudablemente involucrada en la carcinogénesis gástrica. De igual manera, la infección con *H. pylori* es el principal factor patogénico que lleva a la gastritis atrófica la cual constituye el principal factor de riesgo para el cáncer de estómago. *H. pylori* juega un papel crucial en la patogénesis de la úlcera péptica y sus complicaciones, tales como sangrado y estenosis. Por lo demás, *H. pylori* es el principal factor patogénico causante del linfoma tisular linfoide, asociado con la mucosa. Aparte de *H. pylori*, muchos otros microbios pueden causar igualmente infecciones prolongadas y a veces graves en el tracto aerodigestivo superior.

De acuerdo con las directrices de Maastricht 2, el tratamiento de primera línea para la erradicación de *H. pylori* es la triple terapia que utiliza un inhibidor de la bomba de protones (PPI - *proton-pump inhibitor*), amoxicilina y claritromicina (1). Causada por el amplio uso de antibióticos en la práctica general, la resistencia a los antibióticos, tales como la claritromicina, ha aumentado en todo el mundo. Esta se asocia con una disminución correspondiente en la tasa de erradicación de la infección con *H. pylori*. Por lo demás, aparece resistencia cruzada entre antibióticos. La incidencia cada vez mayor de la resistencia a los antibióticos es la causa principal, y en aumento, de la falla en la erradicación de *H. pylori* (2). Esto se traduce en tratamientos múltiples que acarrearán un número cada vez mayor de efectos secundarios y costos crecientes.

Es bien sabido que *Helicobacter pylori* son capaces de sobrevivir y multiplicarse en la mucosa gástrica del estómago ácido debido a su actividad ureasa y a la capacidad de segregar bicarbonato de amonio y, en consecuencia, reforzar la barrera mucosidad-bicarbonato que protege a *Helicobacter pylori* y a la mucosa gástrica del ácido y la pepsina.

Varios estudios han demostrado la capacidad de *Helicobacter pylori* de formar biopelícula (3, 4). La posible supervivencia de biopelícula fuera del nicho gástrico se ha sugerido como un modo de transmisión probable para este organismo (5). Dos estudios distintos han demostrado la presencia de biopelícula en la mucosa gástrica de sujetos *H. pylori*-positivos, así como la ausencia de biopelícula en sujetos de control *H. pylori*-negativos (6, 7). Se ha intentado igualmente la destrucción de biopelícula (8), pero únicamente utilizando formulaciones de liberación inmediata, que tienen un efecto de corto plazo en el estómago, puesto que se continúan transportando rápidamente al intestino delgado luego de la administración, por lo cual no tendrán un período prolongado de acción en el tracto gastrointestinal superior y, en consecuencia, no proporcionarán la eficiencia deseada en casos problemáticos, que demandan una eficiencia ideal en la destrucción de biopelícula y condiciones ideales para la erradicación de *H. pylori* y otros microbios formadores de biopelícula.

En un estudio se ha descubierto que el crecimiento de *Cladosporium cladosporioides* se inhibió completa y estadísticamente cuando se cultivó con cisteína (9). Asimismo la producción de ATP en *C. cladosporioides* se inhibió por cisteína. Cuando un bloque de silicona se incubó con *C. cladosporioides*, la superficie del bloque se recubrió con la biopelícula de *C. cladosporioides*. No obstante, el bloque que contenía cisteína no se cubrió con biopelícula. Lo mismo no se ha demostrado previamente con *H. pylori* u otros microbios del tracto aerodigestivo superior, ni con otros compuestos activos distintos de la cisteína. Además, este estudio no muestra relación con la destrucción de biopelícula.

La gastritis atrófica es un factor de riesgo bien conocido de cáncer gástrico. Un factor que contribuye a este riesgo es la enfermedad aclorhidria, la cual lleva a la colonización microbiana del estómago. Varios de estos microbios formados son capaces de producir cantidades significativas de acetaldehído por la oxidación del alcohol ingerido (10). Bajo condiciones anaeróbicas estos microbios son también capaces de producir acetaldehído de glucosa. El acetaldehído presente en las bebidas alcohólicas y formado del etanol endógenamente se ha clasificado recientemente como carcinógeno grupo 1 en humanos. El acetaldehído puede eliminarse de la saliva, luego de la ingesta de alcohol y mientras se fuma, con un aminoácido semi-esencial, la cisteína, particularmente en la forma de L-cisteína (11,

12). Más específicamente, se ha demostrado que una formulación que libera por ejemplo L-cisteína en una manera controlada (v.gr. la formulación conocida como Acetium®) puede usarse para disminuir la concentración de acetaldehído durante la exposición al alcohol, con el fin de minimizar la exposición al acetaldehído carcinogénico (ref. 13, y EP 01980581). Sin embargo, no se ha demostrado un vínculo entre el uso de cisteína y la formación de biopelícula.

En consecuencia, existe una necesidad de tratamientos terapéuticos novedosos que sean capaces de destruir la biopelícula formada por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u otros microbios en la mucosa gástrica del estómago y, potencialmente, incluso erradicar estos microbios, haciéndolos al mismo tiempo susceptibles al ácido gástrico o reduciendo su resistencia a varios antibióticos.

Resumen de la Invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar productos farmacéuticamente aceptables, apropiados para uso en tratamientos mejorados de enfermedades relacionadas con infecciones con *Helicobacter pylori*.

Particularmente, es un objeto de la presente invención ofrecer compuestos usados como los únicos agentes activos en composiciones o dispositivos, o en productos destinados para tratamientos de combinación para proporcionar formulaciones de liberación controlada, apropiadas para uso en tratamientos mejorados de infecciones con *Helicobacter pylori* y otras infecciones, y enfermedades causadas por estas infecciones.

Estos y otros objetos, junto con las ventajas de los mismos sobre productos y métodos conocidos, se consiguen por la presente invención, como se describe y se reivindica a partir de ahora.

La invención se basa en el descubrimiento de que el pre-tratamiento mucolítico con cisteína o un derivado de cisteína es capaz de destruir la arquitectura de la biopelícula, haciendo las cepas de *H. pylori* susceptibles al ataque de ácido y pepsina, así como más vulnerables a los antibióticos.

Estos agentes son capaces de actuar como agentes que disuelven la biopelícula o como agentes que previenen su formación, sensibilizando en esa forma *H. pylori* a la acción de ácido,

pepsina y antibióticos, destruyendo posiblemente no solo la biopelícula formada por *Helicobacter pylori* sino también, en parte, la capa mucosa que protege a *Helicobacter pylori* del ácido y la pepsina en el estómago. De hecho, en condiciones óptimas, el *Helicobacter pylori* puede erradicarse incluso sin el régimen de antibióticos opcionales dirigido a la erradicación de *H. pylori*.

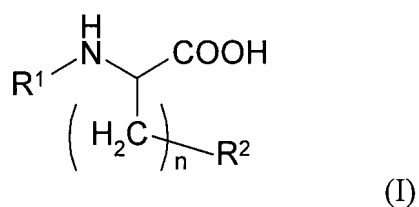
En consecuencia, las formulaciones que liberan cisteína, N-acetilcisteína u otro agente no tóxico, biodegradable, que contiene grupos sulfhidrilo libres, seleccionados preferiblemente de los aminoácidos que contienen grupos sulfhidrilo, más preferiblemente de cisteína, N-acetilcisteína u otro derivado de cisteína, muy convenientemente de N-acetilcisteína y L-cisteína, en una manera controlada, preferiblemente lenta, y localmente en el estómago, pueden usarse como una forma de tratamiento de primera línea para la infección con *Helicobacter pylori*. Estas formulaciones pueden contener y liberar igualmente otros agentes, particularmente los sugeridos por ser capaces de prevenir la formación de biopelícula microbiana.

De acuerdo con una hipótesis, el mecanismo mediante el cual la cisteína, N-acetilcisteína u otro derivado de cisteína previene la formación de biopelícula de *Helicobacter pylori* o la elimina es destruyendo los dobles enlaces azufre del grupo tiol (SH) de los agentes formadores de película y, por consiguiente, actuando como un agente que disuelve la biopelícula. Esta propiedad mucolítica del agente sensibiliza *H. pylori* a los ataques de ácido y pepsina, al igual que a la acción de los antibióticos.

Formulaciones que liberan, por ejemplo, cisteína o N-acetilcisteína en una manera controlada son capaces de erradicar *Helicobacter pylori* incluso como una monoterapia sin antibióticos de ningún tipo y el riesgo asociado de desarrollar bacterias resistentes.

Los "productos" de la presente invención tienen como fin incluir composiciones que contienen uno o más compuestos de la Fórmula I, dispositivos médicos capaces de transportar uno o más de estos compuestos de Fórmula I al sitio deseado de acción, así como productos de combinación que contienen uno o más de los compuestos de Fórmula I junto con uno o más antibióticos, en la misma formulación o administrados separadamente. Cada uno de estos productos puede usarse junto con, o puede incluir, uno o más agentes activos adicionales.

En consecuencia, la presente invención tiene que ver con composiciones que comprenden uno o más compuestos de la Fórmula I, que contienen uno o más grupos sulfhidrilo libres,



donde

R¹ es hidrógeno o un grupo acetilo, y

R² es un grupo sulfhidrilo o una cadena de hidrocarburos recta o ramificada C₁-C₅, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S, que contiene además uno o más grupos sulfhidrilo libres,

para uso en conexión con infecciones con *Helicobacter pylori* u otras infecciones relacionadas, como tales o como combinaciones con antibióticos.

Además, la presente invención tiene que ver con dispositivos médicos en la forma de comprimidos monolíticos o multiparticulados o cápsulas, o gránulos como tales, o que tienen la estructura física de un gel.

Más específicamente, la composición de la presente invención se caracteriza por lo que se divulga en la reivindicación 1.

Además, el dispositivo médico de la presente invención se caracteriza por lo que se divulga en la reivindicación 15 y las combinaciones de la presente invención se caracterizan por lo que se divulga en la reivindicación 18.

Considerables ventajas se obtienen por medio de la invención. En consecuencia, la presente invención posibilita una liberación controlada de los compuestos de Fórmula I, que se traduce en un efecto local de este ingrediente activo en el estómago. Esto, a su vez, facilita un nuevo tratamiento(s) efectivo para enfermedades relacionadas con infecciones con *Helicobacter pylori* u otras infecciones relacionadas. Estos tratamientos nuevos y efectivos no incluyen necesariamente algún uso de antibióticos, ya que *Helicobacter pylori* u otras bacterias pueden erradicarse incluso sin un régimen de antibióticos o, alternativamente, puede usarse un régimen con antibióticos menos violento. En consecuencia, la presente invención tendrá eventualmente como resultado una reducción de la resistencia a los antibióticos. Además, la invención reduce la necesidad de tratamientos múltiples en estas enfermedades relacionadas con infecciones bacterianas en el tracto aerodigestivo superior.

A continuación se describirá la invención más pormenorizadamente con referencia a los siguientes dibujos, una descripción detallada y ejemplos.

Descripción de los Dibujos

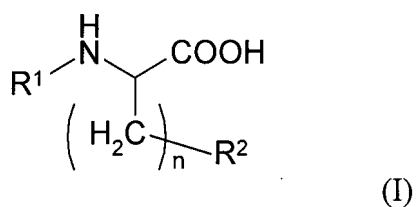
Figura 1 es una serie de fotografías que ilustran la formación de una biopelícula, *in vitro*, usando *H. pylori*.

Figura 2 es una serie de fotografías que ilustran la formación de una biopelícula, *in vitro*, usando *H. pylori*, con las fotografías inferiores ilustrando la inhibición de biopelícula empleando 10mg/ml y 20mg/ml de N-acetilcisteína, comparada con 2mg/ml de N-acetilcisteína.

Figura 3 es una serie de fotografías que ilustran la formación de una biopelícula, *in vitro*, usando *H. pylori*, con las fotografías inferiores ilustrando la inhibición de biopelícula empleando 10mg/ml y 20mg/ml de L-cisteína, comparada con 2mg/ml de L-cisteína.

Descripción Detallada de las Modalidades Preferidas de la Invención

La presente invención tiene que ver con composiciones que incluyen uno o más compuestos de la Fórmula I, que contienen uno o más grupos sulfhidrilo libres,



donde

R¹ es hidrógeno o un grupo acetilo,

R² es un grupo sulfhidrilo o una cadena de hidrocarburos recta o ramificada C₁-C₅, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S, que contiene además uno o más grupos sulfhidrilo libres, siendo R² preferiblemente un grupo sulfhidrilo, y n es un entero de 1 a 3, siendo preferiblemente 1,

para uso en conexión con infecciones con *Helicobacter pylori* u otras infecciones relacionadas, como tales o como combinaciones con antibióticos, por lo cual el compuesto(s)

y, opcionalmente, cuando están presentes, el antibiótico(s), se mezclan con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que facilitan una liberación local en el estómago.

El término “uso en conexión con infecciones con *Helicobacter pylori* u otras infecciones relacionadas” tiene como finalidad incluir el uso en destruir parcial o completamente biopelículas formadas por *Helicobacter pylori* u otros microbios, que son capaces de sobrevivir en el tracto aerodigestivo superior, o varios de tales microbios, o para prevenir tal formación de biopelícula, o para erradicar el microbio(s).

El término “tracto aerodigestivo superior” tiene como finalidad incluir la boca, la faringe, el esófago y el estómago, particularmente el estómago.

Particularmente, el compuesto(s) o combinación (combinaciones) son para uso en destruir parcial o completamente biopelículas formadas por *Helicobacter pylori* u otros microbios, que son capaces de sobrevivir en el estómago y el tracto aerodigestivo superior, o varios de tales microbios, o para prevenir tal formación de biopelícula, o para erradicar el microbio(s) formador de biopelícula.

Los citados otros microbios, que son capaces de sobrevivir en el estómago y el tracto aerodigestivo superior, incluyen microbios comúnmente presentes en el esófago y en la boca, incluyendo alguna especie del género *Candida*, así como bacterias dentales.

Los compuestos de Fórmula I se seleccionan preferiblemente de cisteína y sus derivados y mezclas de los anteriores, más preferiblemente de cisteína o N-acetilcisteína, muy convenientemente, de L-cisteína.

La composición puede contener asimismo otros agentes activos, v.gr. antibióticos lipolíticos, agentes quelantes y alfa-hidroxi ácidos (HICAs - *alpha-hydroxy acids*) sugeridos por ser capaces de obstaculizar/destruir biopelículas microbianas, o ácido, tales como clorhidrato de betaína o ácido glutámico, o pepsina, o ambos, para aliviar cualesquiera enfermedades relacionadas con un estómago aclorhídrico, o para prevenir además una conversión potencial de cisteína en la cisteína menos reactiva.

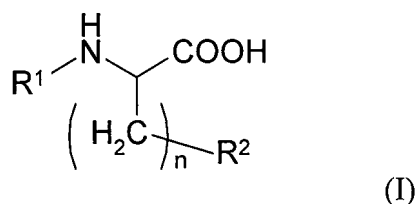
Sin embargo, de acuerdo con una modalidad preferida de la invención, el agente(s) activo de la presente composición se limitan a los compuestos de Fórmula I, opcionalmente en combinación con uno o más antibióticos.

De acuerdo con un aspecto particular de la invención, únicamente se usan compuestos naturales como el agente(s) activo.

De acuerdo con otro aspecto particular, se evita el uso de compuestos metálicos (que contienen iones de metal) debido a su reactividad y a la propensión de algunos de estos de causar daño, tales como problemas dispépticos.

Además, la presente invención tiene que ver con un dispositivo médico en la forma de comprimidos monolíticos o multiparticulados o cápsulas, o gránulos como tales, o que tienen la estructura física de un gel. Este dispositivo médico funciona entregando el agente(s) activo a su sitio deseado de acción.

El citado dispositivo contiene uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que proporcionan una liberación local en el estómago, envasándose el dispositivo o mezclándose con una composición que comprende uno o más compuestos de la Fórmula I, que contienen uno o más grupos sulfhidrilo libres,



donde

R^1 es hidrógeno o un grupo acetilo,

R^2 es un grupo sulfhidrilo o una cadena de hidrocarburos recta o ramificada $\text{C}_1\text{-C}_5$, y

n es un entero de 1 a 3, siendo preferiblemente 1,

que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S, que contiene además uno o más grupos sulfhidrilo libres, siendo R^2 preferiblemente un grupo sulfhidrilo, mezclados opcionalmente con uno o más portadores adicionales farmacéuticamente aceptables.

La composición, combinación o dispositivo contiene preferiblemente uno o más compuestos de Fórmula I en una cantidad de 50-500mg, más preferiblemente 50-300mg y, muy convenientemente, 100-200mg. Esta cantidad es apropiada para destruir parcial o incluso completamente la citada biopelícula. Preferiblemente, una cantidad suficiente del

compuesto(s) de Fórmula I se administra al sujeto para destruir completamente la citada biopelícula.

Una dosis única (dosis unitaria) de la composición puede comprender 50-500mg, preferiblemente 50-300mg y, muy convenientemente, 100-200mg del compuesto(s) activo de Fórmula I, dosis que puede proporcionarse usando una o más formulaciones. En este contexto, la “formulación” tiene como finalidad incluir un comprimido, cápsula, pastilla para chupar o goma de mascar, o una unidad de un gel o un líquido formador de gel.

El agente(s) activo adicional opcional (tales como HICAs, ácido o pepsina) pueden agregarse a la formulación en cantidades de 1 a 50% en peso de la cantidad total del agente(s) activo, preferiblemente 10 a 40% en peso, muy convenientemente, 20 a 30% en peso.

Muy convenientemente, los compuestos, composiciones o combinaciones se formulan empleando portadores apropiados en formulaciones de liberación controlada. El término “portador” tiene como finalidad incluir también rellenos y aglutinantes.

De acuerdo con una alternativa preferida, los portadores usados se seleccionan de los portadores que son capaces de mantener una concentración efectiva del compuesto farmacéuticamente activo en el estómago para prevenir la capacidad de formación de biopelícula de *Helicobacter pylori* durante un período de 30 minutos.

De acuerdo con otra alternativa preferida, el portador(es) se seleccionan de los portadores que son capaces de proporcionar una concentración efectiva del compuesto farmacéuticamente activo en el estómago para destruir por lo menos parcialmente la biopelícula formada en la superficie de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* o cualesquiera otros microbios, que son capaces de sobrevivir en el estómago o el tracto aerodigestivo superior.

De acuerdo con una tercera alternativa preferida, el portador(es) se seleccionan de los portadores que son capaces de proporcionar una concentración efectiva del compuesto farmacéuticamente activo en el estómago para erradicar *Helicobacter pylori*, o cualesquiera otros microbios que, sin el tratamiento, son capaces de sobrevivir en el estómago o el tracto aerodigestivo superior, cuando se usa como una monoterapia en sujetos infectados con tales microbios, o que son capaces de ocasionar una tasa de erradicación mejorada de tales microbios.

Los citados sujetos pueden ser pacientes humanos o animales.

De acuerdo con una modalidad particularmente preferida, los portadores usados se seleccionan de aquellos que son capaces de controlar la velocidad de liberación de los compuestos de Fórmula I, de manera que estos compuestos se liberen, localmente, en el estómago durante un período de 60 - 120 minutos.

Ejemplos de tales portadores son sustancias, las cuales se seleccionan del grupo de varias quitosanas, alginatos, tales como alginato sódico, hidróxido de aluminio, carboximetil celulosa sódica, carbonato hidrogenado de sodio y polímeros entéricos, preferiblemente de polímeros entéricos. Tales portadores pueden usarse solos o como combinaciones de dos o más sustancias.

En consecuencia, la composición de acuerdo con la invención, que libera su contenido en el estómago, contiene por lo menos uno – preferiblemente dos – polímeros, en la forma de aditivos, tales como portadores, rellenos o aglutinantes, que tienen la tarea de mantener el medicamento durante tanto tiempo como sea posible, por dos horas como mínimo, en el estómago, de manera que forme un gel que flote en el contenido del estómago. Otra tarea de los polímeros es prolongar la liberación de la sustancia(s) efectiva.

La composición está preferiblemente en la forma de una composición encapsulada que comprende una mezcla de polvo o gránulos que forman un gel en el estómago. Aparte de la cisteína, la composición comprende los citados polímeros y aditivos adicionales opcionales. Esta composición encapsulada se formula muy convenientemente para ser tragada por el sujeto.

La cantidad de polímeros en esta composición es 10-50%, preferiblemente 15-40% y, muy preferiblemente, 20-30%.

De acuerdo con una alternativa, la cisteína en la composición se mezcla con los rellenos necesarios y, luego de ello, se granula usando polímeros entéricos como aglutinantes.

En consecuencia, de acuerdo con esta alternativa, la formulación puede incluir, por ejemplo, gránulos contenidos en una cápsula de HPMC, comprendiendo los gránulos un relleno apropiado y un aglutinante apropiado, así como, opcionalmente, aditivos farmacéuticos convencionales adicionales. Una composición de gránulos ejemplar puede contener:

L-Cisteína o N-acetilcisteína	100 mg
Fosfato hidrogenado de calcio	30 – 50 mg
Eudragit RS-PO	40 – 60 mg
Dióxido de titanio	5 – 10 mg

De acuerdo con otra modalidad particularmente preferida, los portadores usados se seleccionan de aquellos que son capaces de controlar la velocidad de liberación de los compuestos de Fórmula I, de manera que estos compuestos se liberen, localmente, en la boca durante un período de 60 - 120 minutos. En consecuencia, el contenido liberado tendrá un efecto no solamente en la boca, sino también en las áreas del tracto aerodigestivo a donde se transportan, v.gr. con la saliva, incluyendo estas áreas la faringe, el esófago y el estómago.

Ejemplos de tales portadores son sustancias que se seleccionan del grupo de varias quitosanas, alginatos, tales como alginato sódico, hidróxido de aluminio, carboximetil celulosa sódica, y carbonato hidrogenado de sodio. Tales portadores pueden usarse solos o como combinaciones de dos o más sustancias.

Por consiguiente, la composición de acuerdo con la invención, que libera su contenido en la boca, contiene por lo menos uno – preferiblemente dos – polímeros, en la forma de aditivos, tales como portadores, rellenos o aglutinantes, los cuales tienen la tarea de mantener el medicamento durante tanto tiempo como sea posible, por dos horas como mínimo, en la boca, de manera que forme un gel que se adhiera a las membranas mucosas. Otra tarea de los polímeros es prolongar la liberación de la sustancia(s) efectiva.

La composición, que está preferiblemente en la forma de un comprimido, cápsula, pastilla para chupar o goma de mascar, forma un gel cuando se pone en contacto con la saliva. Aparte de la cisteína, la composición contiene los citados polímeros y aditivos adicionales opcionales. Esta composición se formula muy convenientemente para mantenerse en la boca por el sujeto que la pone bajo la lengua, la chupa o la mastica.

La cantidad de polímeros en esta composición es 10-50%, preferiblemente 15-40% y, muy preferiblemente, 20-30%.

En general, la formulación de acuerdo con la invención contiene preferiblemente un relleno en la forma de fosfato hidrogenado de calcio (CaHPO_4), el cual tiene las ventajas de no

esponjarse en el contenido del estómago y de ser apropiado para compresión directa. La cantidad de relleno en la formulación es preferiblemente 30-70%, muy convenientemente, 40-60%.

Además, la formulación contiene preferiblemente un aglutinante seleccionado de cualquier polímero entérico conocido, preferiblemente un derivado de metacrilato, más preferiblemente un derivado conocido por las marcas registradas Eudragit y, muy convenientemente, Eudragit RS-PO. La cantidad de polímero entérico en la formulación es preferiblemente 2-5%, muy preferiblemente 3-4% de toda la formulación.

La formulación puede también contener otros aditivos convencionales, tales como dióxido de titanio, preferiblemente en cantidades menores de 2 – 5 % de toda la formulación.

En el caso de usar polímeros como portadores, se prefiere particularmente mezclar el polímero(s) o el compuesto(s) de Fórmula I o el antibiótico(s) de una combinación con 10-30%, preferiblemente 20% carbonato hidrogenado de sodio del peso del polímero(s).

La cantidad total de polímeros en la composición o la combinación o el dispositivo es entonces, generalmente, 10-50%, preferiblemente 15-40% y, muy preferiblemente, 20-30% del peso de la composición o la combinación o el dispositivo.

El producto de la invención (es decir, la composición o combinación o dispositivo) es para uso en destruir parcial o completamente biopelículas formadas por *Helicobacter pylori* u otros microbios, que son capaces de sobrevivir en el estómago o en cualquier otra parte en el tracto aerodigestivo superior, o varios de tales microbios, o para prevenir tal formación de biopelícula, o para erradicar el microbio(s), particularmente en pacientes que portan el citado microbio(s) que son sensibles al ácido o resistentes a uno o más antibióticos que se usan en el tratamiento convencional de una infección por el citado microbio(s).

El citado producto está preferiblemente en la forma de comprimidos monolíticos o multiparticulados o cápsulas, o gránulos como tales, o tiene la estructura física de un gel. Este producto tiene como finalidad administrarse a pacientes infectados con el *Helicobacter pylori* diariamente durante un período de desde 3 días a 4 semanas. Utilizando los productos de la presente invención, puede usarse un tratamiento prolongado, opcionalmente con la sola intención de garantizar una destrucción completa de la biopelícula o la erradicación de

bacterias nocivas, puesto que el producto de la invención no contiene sustancias que, en las concentraciones y cantidades empleadas, serían dañinas o tóxicas.

Sin embargo, un tratamiento efectivo o prevención de enfermedades relacionadas con infecciones con *H. pylori* u otras infecciones microbianas puede obtenerse usando un período de administración diaria de considerablemente menos de 4 semanas, tal como desde 3 días a 3 semanas, o 3 a 14 días, o incluso 3 a 7 días.

Un producto previsto para ser tragado por el sujeto, para ser llevado al estómago, está apropiadamente en la forma de un comprimido o una cápsula, que comprende particularmente una mezcla de polvo o gránulos. Muy preferiblemente, está en la forma de cápsulas que comprenden gránulos.

En el caso de que el producto esté en la forma de gránulos (contenidos opcionalmente en cápsulas), estos gránulos contienen preferiblemente, como aglutinantes, polímeros entéricos, preferiblemente derivados de metacrilato, cuyo pH de la solución es 6-7 y la cantidad total del peso de la preparación es 2-5%, preferiblemente 3-4%.

De acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención, el producto se administra a un paciente empleando una dosis de 50-300mg, preferiblemente 100-200mg, entre comidas, tales como en intervalos de 3 a 6 horas, preferiblemente en intervalos de alrededor de 4 horas, 2-6 veces al día, preferiblemente 4-6 veces al día, muy convenientemente, a un estómago vacío, por ejemplo por lo menos 1 hora, preferiblemente por lo menos 2 horas, o dentro de 2-5 horas, después de la comida anterior.

Para erradicación de los microbios dañinos del tracto aerodigestivo superior, una alternativa efectiva es administrar una dosis única, o posiblemente incluso una dosis 2-4 veces más grande que la ya mencionada, justo antes de la hora de irse a acostar, para permitir que el agente activo reaccione mientras el sujeto está durmiendo.

En el caso de un producto de combinación, es decir una formulación prevista para terapia de combinación, el producto (es decir, la formulación) comprende uno o más antibióticos, mezclados con el compuesto(s) de Fórmula I, o administrados separadamente en una manera que ofrezcan por lo menos una superposición parcial del período de acción del compuesto(s) de Fórmula I y el antibiótico(s). Esta administración aporta la sinergia deseada.

Los antibióticos se seleccionan preferiblemente del grupo de amoxicilina, ampicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina y levofloxacin.

Más preferiblemente, el régimen de antibióticos se selecciona de las alternativas usadas comúnmente, tales como una de las siguientes:

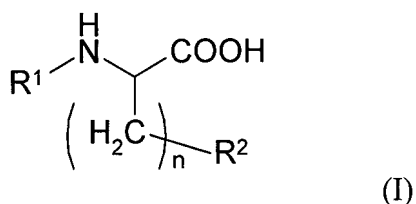
- 1) L-cisteína/N-acetilcisteína como una monoterapia durante 1 - 4 semanas
- 2) L-cisteína/N-acetilcisteína + amoxicilina 1000mgx2 o tetraciclina 500mg x 4 durante 1-2 semanas
- 3) L-cisteína/N-acetilcisteína + amoxicilina 1000mg x2 + metronidazol o tinidazol 500mg x 2 + claritromicina 500mg x 2
- 4) L-cisteína/N-acetilcisteína + amoxicilina 1000mg x2 + metronidazol o tinidazol 500mg x 2 + claritromicina 500mg x 2 + PPI (inhibidor de bomba de protones) dosis estándar x 2
- 5) L-cisteína/N-acetilcisteína + amoxicilina 1000mg x2 días 1-10
+ amoxicilina 100mg x 2 los días 1-5
+ claritromicina 500mg x 2 los días 5-10
+ tai – PPI (dosis estándar) x 2 durante todos los 10 días
- 6) L-cisteína/N-acetilcisteína
+ subcitrate de bismuto o subsalicilato 2 x 3-4
+ tetraciclina HCL 500mg x 4
+ metronidazol o tinidazol 500mg x 2
+ tai – PPI (dosis estándar) x 2 durante todos los 10 días
- 7) L-cisteína/N-acetilcisteína + claritromicina 500mg x 2 + amoxicilina 1g x 2
- 8) Cepas resistentes:
 - a. L-cisteína/N-acetilcisteína + levofloxacin 500mg + amoxicilina 1g x 2 durante alrededor de 10 días.

Particularmente, el tratamiento se ensaya primeramente usando la 1.^a alternativa, y la siguiente(s) se usan si la anterior(es) no ha(n) sido exitosa(s).

Otra alternativa es usar un régimen de antibióticos guiado por cultivo.

De acuerdo con una alternativa preferida, se evita el uso de inhibidores de la bomba de protones (PPIs), ya que estos reducen la acidez del estómago, disminuyendo potencialmente en consecuencia la capacidad natural del ácido y la pepsina en el estómago de reaccionar sobre los microbios o incluso directamente sobre la biopelícula. No obstante, los PPIs pueden mejorar la eficacia en algunas fórmulas mejorando la disponibilidad de la forma activa de cualquiera de los antibióticos.

La presente invención tiene que ver igualmente con un tratamiento de pacientes que sufren de biopelículas formadas por *Helicobacter pylori* u otros microbios, que son capaces de sobrevivir en el estómago, o varios de tales microbios, que incluye administrar a los citados pacientes el producto ya mencionado, que comprende uno o más compuestos de la Fórmula I, que contienen uno o más grupos sulfhidrilo libres,



donde

R^1 es hidrógeno o un grupo acetilo,

R^2 es un grupo sulfhidrilo o una cadena de hidrocarburos recta o ramificada $\text{C}_1\text{-C}_5$, y

n es un entero de 1 a 3, siendo preferiblemente 1,

que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S, que contiene además uno o más grupos sulfhidrilo libres, siendo R^2 preferiblemente un grupo sulfhidrilo, como tales o como combinaciones con antibióticos, con lo cual el compuesto(s) u opcionalmente, cuando se emplean, el antibiótico(s), se mezclan con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que proporcionan una liberación local en el estómago.

Los antibióticos se mezclan con el compuesto(s) de Fórmula I, o se administran separadamente en una manera que ofrezcan por lo menos una superposición parcial del período de acción del compuesto(s) de Fórmula I y el antibiótico(s) para obtener sinergia.

Los productos de combinación y los tratamientos de combinación de la presente invención pueden incluir asimismo la administración de las composiciones, que comprenden uno o más compuestos de la Fórmula I y los antibióticos, en conexión con administrar al sujeto, o en conexión con el sujeto que consume, productos adicionales que tienen un efecto supresor sobre *Helicobacter pylori*, tales como inhibidores de la bomba de protones, por ejemplo omeprazol, lansoprazol, pantoprazol o rabeprazol.

La invención y sus ventajas se ilustran con más detalle usando el siguiente ejemplo, el cual no pretende limitar el ámbito de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 – Erradicación de *Helicobacter pylori*

En este ensayo clínico, aleatorizado, abierto, 50% de los pacientes con por lo menos cuatro fallas de erradicación de *H. pylori* recibieron antes del régimen de antibióticos guiado por cultivo 600mg de N-acetilcisteína (NAC – *N-acetylcysteine*) una vez al día durante siete días. En el grupo de pre-tratamiento con NAC se erradicó exitosamente *H. pylori* en 13/20 y en el grupo estándar únicamente en 4/20 pacientes ($p < 0,1$).

Ejemplo 2 – Efecto de L-cisteína sobre la formación de película de *Helicobacter pylori*

En este ejemplo, se examinaron cepas de *H. pylori* (NCTC 11637, National Culture Collection, Londres, Reino Unido, y ATCC 43504, American Type Culture Collection), desarrolladas en líquido de cultivo sin agitación, para determinar su capacidad de formar biopelículas en la presencia y la ausencia de L-cisteína.

Las bacterias se identificaron sistemáticamente con respecto a la producción de biopelícula usando un ensayo de película modificada (*modified pellicle assay*), como se describe previamente por Joshua et al. 2006 (14). La formación de películas en la interface líquido-gas de cultivos desarrollados sin agitación se observó después de 3-6 días.

Todos los aislados se cultivaron en tubos de ensayo de vidrio de 13- por 125-mm que contenían 6 ml de caldo de BHI suplementado con 2% (p/v) β -ciclodextrina (BCD; Sigma) en la presencia y ausencia de L-cisteína. Se ajustó la concentración bacteriana en forma equivalente a aproximadamente 0,5 el estándar de McFarland ($\sim 10^8$ CFU/ml). Los cultivos se

incubaron bajo condiciones micro-aeróbicas (N_2 85%; O_2 5%; CO_2 10%) a 35 °C durante 7 días sin agitación. Diariamente se examinó el desarrollo de película y/o células bacterianas adheridas en la superficie interior del tubo de ensayo en la interface aire-líquido, representadas como biopelícula.

En los ensayos utilizando L-cisteína y N-acetil-cisteína, cantidades cada vez mayores de L-cisteína o N-acetil-cisteína se agregaron al medio de cultivo en concentraciones crecientes.

Resultados (inhibición de la formación de la biopelícula de *H. pylori* por L-cisteína y N-acetil-cisteína):

10mg/ml y 20mg/ml de N-acetilcisteína y L-cisteína inhibieron la formación de la biopelícula de *H. pylori* completamente (Figuras 1 a 3), mientras que 2mg/ml de cada sustancia inhibieron parcialmente la formación de biopelícula.

En Figura 1, las fotografías muestran una película adherida a la pared del tubo de ensayo, película que es la biopelícula color marrón formada por *H. pylori*. Esta película es igualmente visible en la fotografía superior de Figura 2 y la fotografía superior derecha de Figura 3, las cuales ilustran la situación sin el uso de N-acetil cisteína o L-cisteína.

Usando L-cisteína (Figura 3) o N-acetil cisteína (Figura 2), particularmente cuando se han añadido 10 mg/ml o 20 mg/ml del agente activo, no puede observarse biopelícula.

En estudios con L-cisteína, es de suponer que una parte significativa de la L-cisteína se oxidó a cisteína y se cristalizó (Figura 3). Esto sugiere que se necesitan concentraciones menores de L-cisteína para la inhibición de la formación de biopelícula de *H. pylori*.

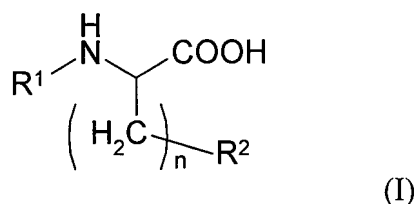
Referencias

1. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180
2. Queiroz DM, Dani R, Silva LD, Santos A, Moreira LS, Rocha GA, Corrêa PR, Reis LF, Nogueira AM, Alvares Cabral MM, Esteves AM, Tanure J. Factors associated with treatment failure of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 315-320
3. Stark RM, Gerwig GJ, Pitman RS et al. Biofilm formation by *Helicobacter pylori*. *Lett Appl Microbiol* 1999; 28:121-126.
4. Cole SP, Harwood L, Lee R et al. Characterization of monospecies biofilm formation by *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol* 2004; 186:3124-3132.
5. Percival SL, Thomas JG. Transmission of *Helicobacter pylori* and the role of water in biofilms. *J Water Health* 2009; 7:469-477.
6. Carron MA, Tran VR, Sugawa C et al. Identification of *Helicobacter pylori* biofilms in human gastric mucosa. *J Gastrointest Surg* 2006; 10:712-717.
7. Coticchia JM, Sugawa C, Tran VR et al. Presence and density of *Helicobacter pylori* biofilms in human gastric mucosa in patients with peptic ulcer disease. *J Gastrointest Surg* 2006; 10:883-889.
8. Cammarota G, Branca G, Ardito F. et al. Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant *Helicobacter pylori*: A clinical trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:817-820.
9. Watanabe T, Ueno Y, Ogasawara A, Mikami T, Matsumoto T. Growth-inhibitory activity of *Cladosporium cladosporioides* by cysteine. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127:1139-1144.

10. Salaspuro MP. Acetaldehyde, microbes and cancer of the digestive tract. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; **40**: 183-208.
11. Salaspuro V, Hietala J, Kaihovaara P, Pihlajarinne L, Marvola M, Salaspuro M. Removal of acetaldehyde from saliva by a slow-release buccal tablet of L-cysteine. *Int J Cancer*. 2002 Jan 20;97(3):361-364.
12. Salaspuro VJ, Hietala JM, Marvola ML, Salaspuro MP. Eliminating carcinogenic acetaldehyde by cysteine from saliva during smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jan; 15(1):146-149.
13. Linderborg K, Marvola T, Marvola M, Salaspuro M, Färkkilä M, Väkeväinen S. Reducing carcinogenic acetaldehyde in the achlorhydric stomach with cysteine. *Alcoholism Clin Exp Res*, in press.
14. Joshua GWP, Guthrie-Irons C, Karlyshev AV, Wren BW. Biofilm formation in *Campylobacter jejuni*. *Microbiology*, 2006; 152: 387-396.

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende uno o más compuestos de la Fórmula I, que contienen uno o más grupos sulfhidrilo libres,



donde

R¹ es hidrógeno o un grupo acetilo, y

R² es un grupo sulfhidrilo o una cadena de hidrocarburos recta o ramificada C₁-C₅, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S, que contiene además uno o más grupos sulfhidrilo libres,

para uso en destruir parcial o completamente biopelículas formadas por *Helicobacter pylori* u otros microbios, que son capaces de sobrevivir en el tracto aerodigestivo superior, o varios de tales microbios, o para prevenir tal formación de biopelícula, o para erradicar el microbio(s), los cuales compuestos se mezclan con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que proporcionan una liberación local en el estómago.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** por que el compuesto de Fórmula I, que contiene grupos sulfhidrilo libres, es cisteína o un derivado de cisteína, preferiblemente L-cisteína o N-acetilcisteína.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada** por que el portador se selecciona de los portadores que son capaces de mantener una concentración efectiva del compuesto farmacéuticamente activo en el estómago para prevenir la capacidad de formación de biopelícula de *Helicobacter pylori*, o cualesquiera otros microbios que son capaces de sobrevivir en el tracto aerodigestivo superior, o varios de tales microbios, durante un período de 30 minutos, o destruir tal biopelícula formada microbially en la superficie de la mucosa gástrica.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada** por que el portador se selecciona de los portadores que son capaces de proporcionar una concentración efectiva del compuesto farmacéuticamente activo en el estómago para erradicar *Helicobacter pylori*, o

cualesquiera otros microbios que son capaces de sobrevivir en el tracto aerodigestivo superior, o varios de tales microbios, cuando se usa como una monoterapia en pacientes infectados con tales microbios, o que son capaces de ocasionar una tasa de erradicación mejorada de tales microbios.

5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** por que es para uso en destruir parcial o completamente biopelículas formadas por *Helicobacter pylori* o cualesquiera otros microbios que son capaces de sobrevivir en el tracto aerodigestivo superior, o varios de tales microbios, o para prevenir tal formación de biopelícula, o para erradicar el microbio(s), en pacientes que portan el citado microbio(s) que son resistentes a uno o más antibióticos que se usan en el tratamiento de una infección por el citado microbio(s).

6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** por que el portador se selecciona de portadores que son capaces de controlar la velocidad de liberación del compuesto(s) activo, de manera que este compuestos se liberan en el tracto aerodigestivo superior, particularmente el estómago, durante un período de 30 – 120 minutos, preferiblemente 60 - 120 minutos.

7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** por que una dosis única de la composición comprende 50-500mg, preferiblemente 50-300mg y, muy preferiblemente, 100-200mg del compuesto(s) activo de Fórmula I, dosis que puede proporcionarse usando una o más formulaciones.

8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** por que el portador comprende una o más sustancias, las cuales se seleccionan del grupo de varias quitosanas, alginatos, tales como alginato sódico, hidróxido de aluminio, carboximetil celulosa sódica y carbonato hidrogenado de sodio, así como polímeros entéricos, preferiblemente por lo menos uno o más polímeros del citado grupo.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada** por que comprende 10-30%, preferiblemente 20% de carbonato hidrogenado de sodio del peso de los polímeros.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, **caracterizada** por que la cantidad total de polímeros en la composición es 10-50%, preferiblemente 15-40% y, muy preferiblemente, 20-30% del peso.

11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** por que comprende gránulos que contienen, como aglutinantes, polímeros entéricos, preferiblemente derivados de metacrilato, cuyo pH de la solución es 6-7 y la cantidad total del peso de la preparación es 2-5%, preferiblemente 3-4%.
12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** por que está en la forma de comprimidos monolíticos o multiparticulados o cápsulas, o gránulos como tales, o tiene la estructura física de un gel, preferiblemente un comprimido o cápsula que comprende una mezcla de polvos o gránulos.
13. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada** por que está en la forma de cápsulas, las cuales tienen como finalidad administrarse a pacientes infectados con *Helicobacter pylori* diariamente o durante un período de 3 días a 4 semanas, preferiblemente durante un período de 3 días a 3 semanas, más preferiblemente 3 a 14 días.
14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizada** por que se administra en intervalos de 4 horas 6 veces al día, preferiblemente a un estómago vacío por lo menos 1 hora, más preferiblemente 2-5 horas después de la comida previa.
15. Dispositivo médico para uso en destruir parcial o completamente biopelículas formadas por *Helicobacter pylori* u otros microbios que son capaces de sobrevivir en el estómago, o varios de tales microbios, o para prevenir tal formación de biopelícula, o para erradicar el microbio(s), dispositivo que está en la forma de comprimidos monolíticos o multiparticulados o cápsulas, o gránulos como tales, o que tiene la estructura física de un gel, **caracterizado** por que el dispositivo se envasa o mezcla con una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, mezclado opcionalmente con uno o más portadores adicionales farmacéuticamente aceptables que proporcionan una liberación local en el estómago.
16. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado** por que está en la forma de un comprimido o una cápsula.
17. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, **caracterizado** por que el compuesto (s) de Fórmula I se usan como una combinación con uno o más antibióticos

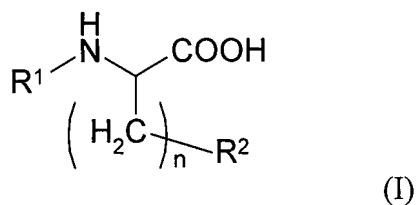
seleccionados del grupo de amoxicilina, ampicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina y levofloxacina, mezclados con el compuesto(s) de Fórmula I, o administrados separadamente en una manera que ofrezca por lo menos una superposición parcial del período de acción del compuesto (s) de Fórmula I y el antibiótico(s).

18. Una combinación que comprende la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 junto con uno o más antibióticos seleccionados del grupo de amoxicilina, ampicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina y levofloxacina, mezclados con el compuesto(s) de Fórmula I, o administrados separadamente en una manera que ofrezca por lo menos una superposición parcial del período de acción del compuesto(s) de Fórmula I y el antibiótico(s), para destruir parcial o completamente biopelículas formadas por *Helicobacter pylori* u otros microbios que son capaces de sobrevivir en el estómago o en cualquier otra parte en el tracto aerodigestivo superior, o varios de tales microbios, o para prevenir tal formación de biopelícula, o para erradicar el microbio(s), los cuales compuestos y antibióticos se mezclan con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que proporcionan una liberación local en el estómago.

19. Tratamiento de pacientes que sufren de biopelículas formadas por *Helicobacter pylori* u otros microbios que son capaces de sobrevivir en el estómago o en cualquier otra parte en el tracto aerodigestivo superior, o varios de tales microbios, que incluye administrar a los citados pacientes una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una combinación de la reivindicación 18.

Resumen

La presente invención tiene que ver con productos, tales como composiciones o dispositivos médicos, que comprenden uno o más compuestos de la Fórmula I, que contienen uno o más grupos sulfhidrilo libres,



donde

R¹ es hidrógeno o un grupo acetilo, y

R² es un grupo sulfhidrilo o una cadena de hidrocarburos recta o ramificada C₁-C₅, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S, que contiene además uno o más grupos sulfhidrilo libres,

para uso en conexión con infecciones con *Helicobacter pylori* u otras infecciones relacionadas, como tales o como combinaciones con antibióticos, por lo cual el compuesto(s) y opcionalmente, cuando están presentes, el antibiótico(s), se mezclan con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que proporcionan una liberación local en el estómago o en cualquier otra parte en el tracto aerodigestivo superior.

25 / 2

Fig. 1

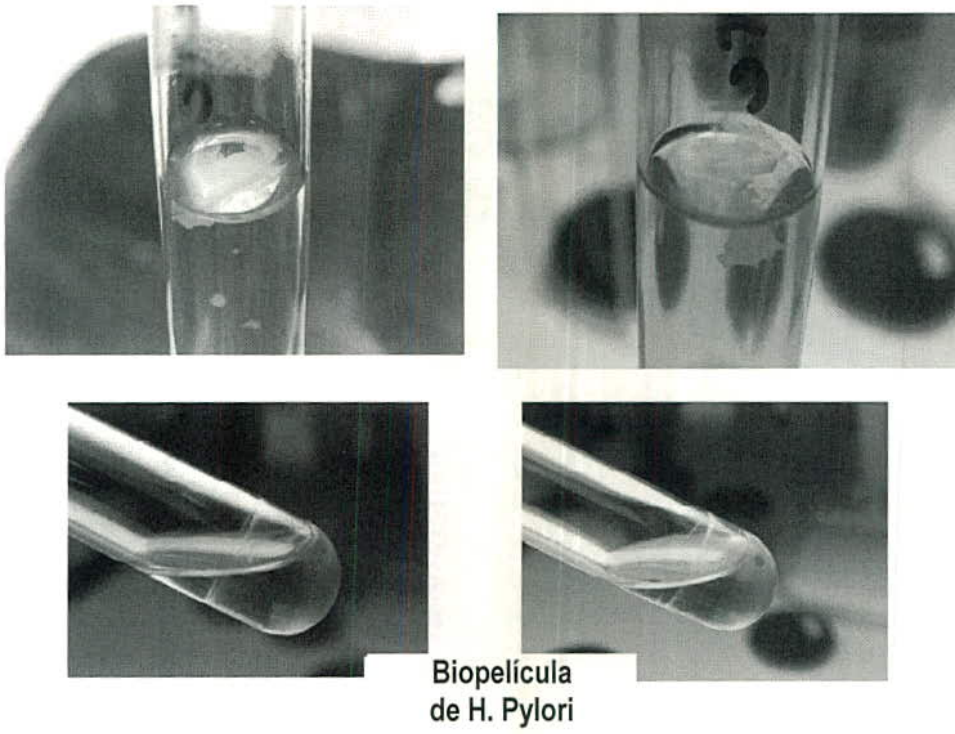


Fig. 2

H. Pylori ATCC 43504

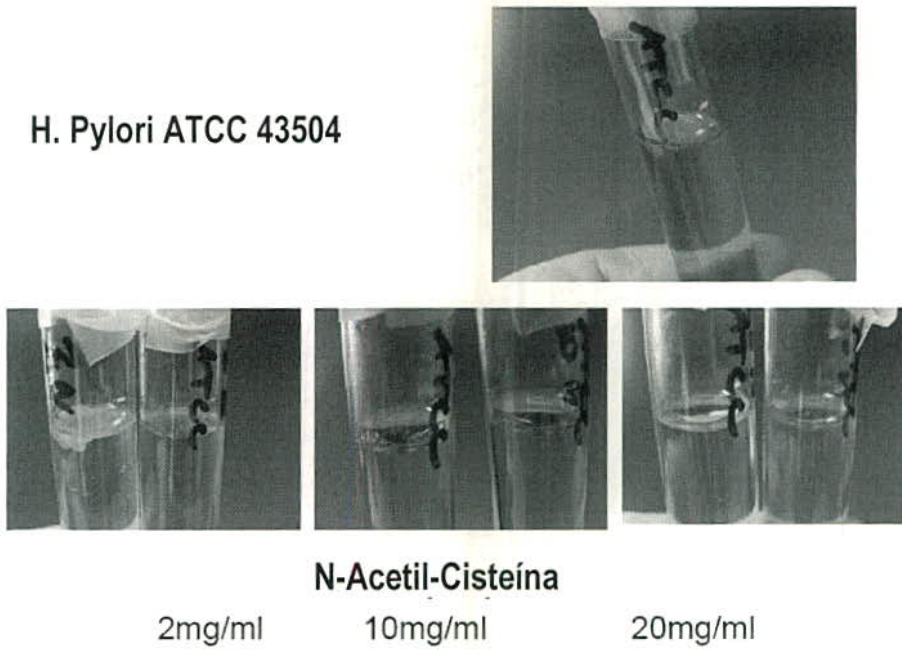
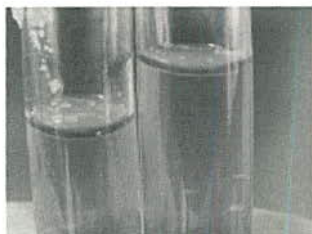
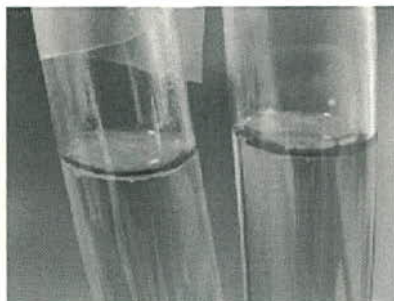


Fig. 3

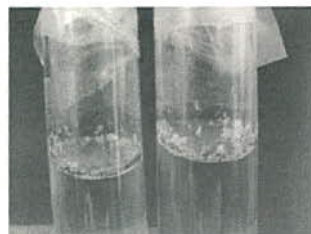
H. Pylori ATCC 43504



2mg/ml



L-Cisteína
10mg/ml



20mg/ml

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference BIOH8PCT	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/FI2012/050377	International filing date (day/month/year) 18 April 2012 (18.04.2012)	Priority date (day/month/year) 18 April 2011 (18.04.2011)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC See supplemental box		
Applicant BIOHIT OYJ et al.		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 7 sheets, as follows:
 - ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2).
 - ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)).
 - b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s))
containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental
Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).
4. This report contains indications relating to the following items:
 - ☒ Box No. I Basis of the report
 - ☐ Box No. II Priority
 - ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
 - ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Box No. VI Certain documents cited
 - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
 - ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13 February 2013 (13.02.2013)	Date of completion of this report 06 June 2013 (06.06.2013)
Name and mailing address of the IPEA/FI National Board of Patents and Registration of Finland P.O. Box 1160, FI-00101 HELSINKI, Finland Facsimile No. +358 9 6939 5328	Authorized officer Antti Hoikkala Telephone No. +358 9 6939 500

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 2011)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/FI2012/050377

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of:
☐ international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
☐ publication of the international application (Rule 12.4(a))
☐ international preliminary examination (Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

- ☐ the international application as originally filed/furnished.
☒ the description:
pages 1-19 as originally filed/furnished.
pages* _____ received by this Authority on _____
pages* _____ received by this Authority on _____
☒ the claims:
pages _____ as originally filed/furnished.
pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19
pages* 20-23 received by this Authority on 13 February 2013 (13.02.2013)
pages* _____ received by this Authority on _____
☒ the drawings:
pages 1-2 as originally filed/furnished.
pages* _____ received by this Authority on _____
pages* _____ received by this Authority on _____

☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
☐ the claims, Nos. _____
☐ the drawings, sheets/figs _____
☐ the sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):

- ☐ the description, pages _____
☐ the claims, Nos. _____
☐ the drawings, sheets/figs _____
☐ the sequence listing (*specify*): _____

5. ☐ This report has been established:

- ☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) _____
has/have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/FI2012/050377

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application☒ claims Nos. 18

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 18relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

Claim 18 relates to a method or treatment of the human body by therapy (PCT Rule 67.1 (iv)).

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):☒ no international search report has been established for said claims Nos. 18☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.☐ See Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/FI2012/050377

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims 1-17	YES
	Claims	NO
Inventive step (IS)	Claims 1-17	YES
	Claims	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-17	YES
	Claims	NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

2.1 Documents cited in the International Search Report

D1: WO 2005014014 A1 (WOMENS & CHILDRENS HOSPITAL et al.) 17 February 2005 (17.02.2005)
D2: WO 0189534 A1 (PFYLORI LTD et al.) 29 November 2001 (29.11.2001)

2.2 Claimed invention

The claimed invention relates to pharmaceutically acceptable compositions, medical devices and combinations. The invention according to independent claim 1 relates to a composition comprising one or more compounds of formula I, containing at least one free sulphhydryl group. The composition is used for partly or completely destroying biofilms formed by *Helicobacter pylori* or other microbes that are able to survive in the upper aerodigestive tract, or preventing such biofilm formation, or for the eradicating the microbes. Compounds are mixed with one or more pharmaceutically acceptable carriers providing sustained local release in the stomach.

Independent claim 14 relates to a medical device for use in partly or completely destroying biofilms formed by *Helicobacter pylori* or other microbes that are able to survive in the stomach, or preventing such biofilm formation, or for the eradicating the microbes. The device is in the form of monolithic or multiparticular tablets or capsules, or as granules as such, or having the physical structure of a gel, characterised in the device being filled or mixed with a composition according to previous claims.

The independent claim 17 relates to a combination comprising the composition according any of the claims 1-14 together with one or more antibiotics selected form the group provided, either mixed or administered separately.

2.3 Applicant's response

New claim 1 has been amended by adding the subject matter of pending claim 3 i.e. by specifying the selection of the carriers. Also pending claim 2 has been amended by limiting the compound containing sulphhydryl groups to L-cysteine or N-acetylcysteine. These amendments are considered to fulfil the requirements of PCT Article 34(2)(b). The amendments have resulted in cancellation of pending claim 3.

In a letter accompanying the amended claims the Applicant states that the invention defined in the claims is new and involves an inventive step over the prior art cited. Applicant also states, that the present invention which is based on the mucolytic pretreatment with cysteine or cysteine derivatives for demolishing the biofilm architecture, is not anticipated by the references cited.

Continued to next page

Supplemental Box

Continuation of: Box V (1 / 1)

2.4 Novelty under PCT Articles 33(2)

The documents D1 and D2 disclose compositions for eradicating *Helicobacter pylori*. The composition includes cysteine or its derivative (see e.g. D1: claims, examples; D2: examples, claim 9).

Independent claims 1, 14, and 17

None of the cited documents disclose a composition mixed with one or more pharmaceutically acceptable carriers providing sustained local release according to independent claim 1. Therefore, in view of either of the documents D1 or D2, the subject matter of the said claim is novel. Likewise, the subject matter of the independent claims 14 and 17 is considered novel.

Dependent claims 2-13, 15, and 16

Because the subject matter of the independent claims 1 and 14 is novel, all the referring dependent claims 2-13 relating to the composition and 15-16 relating to the medical device are also novel.

2.5 Inventive step under PCT Article 33(3)

Independent claims 1, 14, and 17

The invention according to independent claims 1 and 14, and 17 is neither described in nor made obvious by the available prior art. None of the cited documents teaches or suggests to prepare a composition according to independent claim 1. Thus, claims 1, 14, and 17 are considered to involve an inventive step.

Dependent claims 2-13, 15, and 16

Because the subject matter of the independent claims 1 and 14 involves an inventive step, all the referring dependent claims 2-13 relating to the composition and 15-16 relating to the medical device are also considered to involve an inventive step, too.

2.6 Industrial applicability under PCT Article 33(4)

Claims 1-17 meet the requirement of industrial applicability because the claimed subject matter can be made or used in industry.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/FI2012/050377

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: International Patent Classification (IPC)

Int.Cl.

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)



SEPPÖ LAINE
PATENTTITOIMISTO

PATENT AND TRADEMARK AGENTS
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS
REG. No. 342.419 VAT No. FI 05905255

SEPPÖ E. LAINE (1939 - 2007)
CHRISTOFFER SUNDMAN*
JARI LIPSANEN*
SIMO HOVI*
JARKKO TIILIKAINEN*
TOM-ERIK HAGELBERG
PIA KOSTIAINEN*
SAKARI ARVELA*
KATHY WASSTRÖM*
TATU AHLISKOG*
JOSHUA WERT^Δ
REIJO KOKKO

National Board of Patents and Registration
of Finland
P.O. Box 1160
00101 Helsinki

11 February 2013

VIITTEENNE:
YOUR REFERENCE:

BY ELECTRONIC FILING

VIITTEEMME:
OUR REFERENCE:

BIOH 8 PCT
P7880PC00

To the INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

Re: International Application No. PCT/FI2012/050377
Applicants: BIOHIT OYJ et al.

Please enclosed herewith find a demand for international preliminary examination under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty.

With reference to the written opinion by the ISA of 15 October 2012, we respectfully submit the following:

Attached new pages 20-23 replace the corresponding pending pages. New claims 1-18 replace pending claims 1-19.

New claim 1 has been amended by adding the subject matter of pending claim 3, i.e. by specifying the selection of the carriers. In addition the origin of free sulphhydryl groups has been limited to cysteine or a cysteine derivative. Also the number of methylene groups in Formula I has been clarified (n is an integer of 1 to 3).

Pending claim 2 has been amended by limiting the compound containing sulphhydryl groups to L-cysteine or N-acetylcysteine.

SEPPÖ LAINE OY
PL 339 P.O.B. 339
00181 HELSINKI, FINLAND
TOIMISTO OFFICE
ITÄMERENKATU 3 B
00180 HELSINKI, FINLAND

* REGISTERED PATENT AGENT
☆ SUOMEN PATENTTIAMIESYHDISTYS
RY:N JÄSEN
☆ MEMBER OF FICPI
○ MEMBER OF EPI
□ OHIM REPRESENTATIVE
△ U.S. PATENT AGENT



PUHELIN PHONE
NAT. 09 - 685 95 60
INT. + 358 - 9 - 685 95 60
FAX. + 358 - 9 - 685 95610
SÄHKÖPOSTI E - MAIL
posti@seppolaine.fi

PANKIT BANKERS
NORDEA 215318 - 60138
SWIFT(BIC): NDEAFIHH
IBAN: FI 62 2153 1800 0601 38
SAMPO 800018 - 1108516
SWIFT(BIC): DABAFIHH
IBAN: FI 80 8000 1801 1085 16

Pending claim 3 has been deleted.

Pending claims 4-19 have been renumbered and their dependencies appropriately changed.

No new matter has been introduced.

The present invention relates to pharmaceutically acceptable compositions, medical devices and combination products for partly or completely destroying biofilms formed by *Helicobacter pylori*, or other microbes that are able to survive in the upper aerodigestive tract, or several such microbes, or for preventing such biofilm formation, or for eradicating the microbe(s).

The invention according to the new claims is clearly not anticipated by any of the cited references, which fail to suggest the same surprising finding, based on the mucolytic pretreatment with cysteine or cysteine derivatives, for demolishing the biofilm architecture. In addition the present invention comprises pharmaceutically acceptable carriers, as now more precisely described in claim 1.

Reference **D1** (WO 2005/014014 A1) discloses methods and compositions for inhibiting bacterial colonisation of mucous epithelium in biological systems. The method includes a step of administering to the biological system an effective amount of a mucolytic agent and one or more of colostrum, hyperimmune milk or a component of colostrum and/or hyperimmune milk, which together are capable of inhibiting the said colonisation. Although the mucolytic agent in D1 can include cysteine or its derivative, the invention is mainly based on colostrum.

Reference **D2** (WO 01/89534) relates to the use of cobalt salts in treating or preventing gastrointestinal infections. In addition cobalt salt comprising pharmaceutical compositions, which release cobalt-ions in a controlled way or comprise an antibiotic and/or proton pump inhibitor, are described. Although these compositions are aimed for inhibiting or preventing *H. pylori* infections, different active compounds (i.e. cobalt salt) are used compared to the present invention, and therefore also the drug releasing mechanism is obviously different.

Contrary to said references, the present invention comprises one or more pharmaceutically acceptable carrier(s), which can maintain an effective concentration of the pharmaceutically active compound(s) in the stomach and release it/them within certain time range. In other words, the present invention provides formulations releasing active compounds, e.g. cysteine, in a controlled, preferably slow, manner and locally in the stomach, as a first line treatment for *H. pylori* infection (cf. description page 4, lines 4-10).

Thus, none of the cited references disclose all the claimed features of the present invention, whereby the subject-matter of the independent claims of the present application is novel.

Further, a person skilled in the art would not end up to the solution of this invention by combining the teachings of D1 and D2, because neither one of the references presents the composition based on Formula I, combined with pharmaceutical carrier(s) controlling the release of the active agent(s). Thus, the claimed solution is also inventive.

Based on the amendments and what is stated above, favourable consideration of the application is respectfully solicited.

Yours faithfully,
Seppo Laine Oy

Kathy Wasström

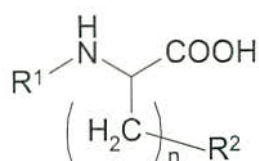
Encl.: Demand
new pages 20-23

/rn

Claims

1. A composition comprising one or more compounds of the Formula I, containing one or more free sulphhydryl groups,

5



(I)

which are selected from cysteine or a cysteine derivative, and where
n is an integer of 1 to 3,

10 R¹ is hydrogen or an acetyl group, and

R² is a sulphhydryl group or a C1-C5 straight chained or branched hydrocarbon chain,
optionally containing one or more heteroatoms selected from O, N and S, further
containing one or more free sulphhydryl groups,

15 for use in partly or completely destroying biofilms formed by *Helicobacter pylori* or other
microbes that are able to survive in the upper aerodigestive tract, or several such microbes,
or for preventing such biofilm formation, or for eradicating the microbe(s), which
compounds are mixed with one or more pharmaceutically acceptable carriers providing
sustained local release in the stomach, the carrier being selected from the carriers that are
capable of maintaining an effective concentration of the pharmaceutically active compound
20 in the stomach for preventing the biofilm formation capacity of *Helicobacter pylori* that is
able to survive in the upper aerodigestive tract, or several such microbes, during a period
of 30 minutes, or destroying such a biofilm microbially formed on the surface of gastric
mucosa.

25 2. The composition according to claim 1, **characterized** in that the compound of Formula I
containing free sulphhydryl groups is L-cysteine or N-acetylcysteine.

3. The composition according to claim 1 or 2, **characterized** in that the carrier is selected
from the carriers that are capable of providing an effective concentration of the
30 pharmaceutically active compound in the stomach for eradicating *Helicobacter pylori*, or
any other microbes that are able to survive in the upper aerodigestive tract, or several such

microbes, when used as a mono therapy in patients infected with such microbes, or that are capable of causing an enhanced eradication rate of such microbes.

4. The composition according to any of claims 1 to 3, **characterized** in that it is for use in partly or completely destroying biofilms formed by *Helicobacter pylori* or any other microbes that are able to survive in the upper aerodigestive tract, or several such microbes, or for preventing such biofilm formation, or for eradicating the microbe(s), in patients carrying said microbe(s) that are resistant to one or more antibiotics that are used in the treatment of an infection by said microbe(s).
5. The composition according to any of claims 1 to 4, **characterized** in that the carrier is selected from carriers that are capable of controlling the releasing speed of the active compound(s) so that these compound(s) are released in the upper aerodigestive tract, particularly the stomach, during a period of 30 – 120 minutes, preferably 60 - 120 minutes.
6. The composition according to any of claims 1 to 5, **characterized** in that a single dose of the composition comprises 50-500mg, preferably 50-300mg, and most preferably 100-200mg of the active compound(s) of Formula I, which dose can be provided using one or more formulations.
7. The composition according to any of claims 1 to 6, **characterized** in that the carrier comprises one or more substances, which are selected from the group of various chitosans, alginates, such as sodium alginate, aluminium hydroxide, sodium carboxymethyl cellulose, and sodium hydrogen carbonate, as well as enteric polymers, preferably at least one or more polymers from said group.
8. The composition according to claim 7, **characterized** in that it comprises 10-30%, preferably 20% sodium hydrogen carbonate of the weight of the polymers.
9. The composition according to claim 7 or 8, **characterized** in that the total amount of polymers in the composition is 10-50%, preferably 15-40%, and most preferably 20-30% of the weight.

10. The composition according to any of claims 1 to 9, **characterized** in that it comprises granules containing, as binders, enteric polymers, preferably methacrylate derivatives, the solution pH of which is 6-7 and the total amount of the weight of the preparation is 2-5%, preferably 3-4%.
- 5 11. The composition according to any of claims 1 to 10, **characterized** in that it is in the form of monolithic or multiparticular tablets or capsules, or granules as such, or it has the physical structure of a gel, preferably a tablet or a capsule comprising a mixture of powder or granules.
- 10 12. The composition according to any of claims 1 to 11, **characterized** in that it is in the form of capsules, which are intended to be administered to *Helicobacter pylori* infected patients daily for a period of from 3 days to 4 weeks, preferably for a period of 3 days to 3 weeks, more preferably 3 to 14 days.
- 15 13. The composition according to claim 12, **characterized** in that it is administered at 4 hours intervals 6 times a day, preferably to an empty stomach at least 1 hour, more preferably 2-5 hours after the previous meal.
- 20 14. Medical device for use in partly or completely destroying biofilms formed by *Helicobacter pylori* or other microbes that are able to survive in the stomach, or several such microbes, or for preventing such biofilm formation, or for eradicating the microbe(s), the device being in the form of monolithic or multiparticular tablets or capsules, or granules as such, or having the physical structure of a gel, **characterized** in the device
25 being filled or mixed with a composition according to any of claims 1 to 13, optionally mixed with one or more further pharmaceutically acceptable carriers providing sustained local release in the stomach.
- 30 15. The medical device according to Claim 14, **characterized** in that it is in the form of a tablet or a capsule.
16. The device according to claim 14 or 15, **characterized** in that the compound(s) of Formula I are used as a combination with one or more antibiotics selected from the group of amoxicillin, ampicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracyclin and levofloxacin,

either mixed with the compound(s) of Formula I, or administered separately in a manner providing at least partial overlap of the period of action of the compound(s) of Formula I and the antibiotic(s).

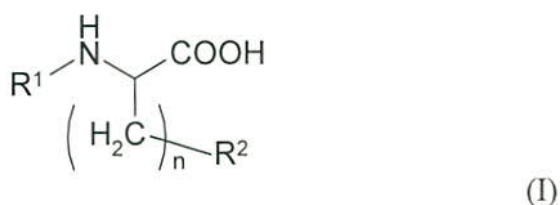
- 5 17. A combination comprising the composition according to any of claims 1 to 13 together with one or more antibiotics selected from the group of amoxicillin, ampicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracyclin and levofloxacin, either mixed with the compound(s) of Formula I, or administered separately in a manner providing at least partial overlap of the period of action of the compound(s) of Formula I and the antibiotic(s), for
10 partly or completely destroying biofilms formed by *Helicobacter pylori* or other microbes that are able to survive in the stomach or elsewhere in the upper aerodigestive tract, or several such microbes, or for preventing such biofilm formation, or for eradicating the microbe(s), which compound(s) and antibiotic(s) are mixed with one or more pharmaceutically acceptable carriers providing sustained local release in the stomach.
- 15 18. Treatment of patients suffering from biofilms formed by *Helicobacter pylori* or other microbes that are able to survive in the stomach or elsewhere in the upper aerodigestive tract, or several such microbes, including administering to said patients a composition according to any of claims 1 to 13 or a combination of claim 17.

20

**REIVINDICACIONES MODIFICADAS
PARA REALIZAR EL EXAMEN DE
PATENTABILIDAD**

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende uno o más compuestos de la Fórmula I, que contienen uno o más grupos sulfhidrilo libres,



los cuales se seleccionan de cisteína o un derivado de cisteína, y donde n es un entero de 1 a 3,

R¹ es hidrógeno o un grupo acetilo, y

R² es un grupo sulfhidrilo o una cadena de hidrocarburos recta o ramificada C₁-C₅, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S, que contiene además uno o más grupos sulfhidrilo libres,

para uso en destruir parcial o completamente biopelículas formadas por *Helicobacter pylori* u otros microbios, que son capaces de sobrevivir en el tracto aerodigestivo superior, o varios de tales microbios, o para prevenir tal formación de biopelícula, o para erradicar el microbio(s), los cuales compuestos se mezclan con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que proporcionan liberación local sostenida en el estómago, el portador seleccionándose de los de los portadores que son capaces de mantener una concentración efectiva del compuesto farmacéuticamente activo en el estómago para impedir la capacidad de formación de biopelícula de *Helicobacter pylori*, que es capaz de sobrevivir en el tracto aerodigestivo superior, o varios de tales microbios, durante un período de 30 minutos, o destruir tal biopelícula formada microbianamente en la superficie de la mucosa gástrica.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** por que el compuesto de Fórmula I que contiene grupos sulfhidrilo libres es L-cisteína o N-acetilcisteína.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada** por que el portador se selecciona de los portadores que son capaces de proporcionar una concentración efectiva del compuesto farmacéuticamente activo en el estómago para erradicar *Helicobacter pylori*, o cualesquiera otros microbios que son capaces de sobrevivir en el tracto aerodigestivo superior, o varios de tales microbios, cuando se usa como una monoterapia en pacientes infectados con

tales microbios, o que son capaces de ocasionar una tasa de erradicación mejorada de tales microbios.

4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** por que es para uso en destruir parcial o completamente biopelículas formadas por *Helicobacter pylori* o cualesquiera otros microbios que son capaces de sobrevivir en el tracto aerodigestivo superior, o varios de tales microbios, o para prevenir tal formación de biopelícula, o para erradicar el microbio(s), en pacientes que portan el citado microbio(s) que son resistentes a uno o más antibióticos que se usan en el tratamiento de una infección por el citado microbio(s).

5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** por que el portador se selecciona de portadores que son capaces de controlar la velocidad de liberación del compuesto(s) activo, de manera que este estos compuestos se liberan en el tracto aerodigestivo superior, particularmente el estómago, durante un período de 30 – 120 minutos, preferiblemente 60 - 120 minutos.

6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** por que una dosis única de la composición comprende 50-500mg, preferiblemente 50-300mg y, muy preferiblemente, 100-200mg del compuesto(s) activo de Fórmula I, dosis que puede proporcionarse usando una o más formulaciones.

7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** por que el portador comprende una o más sustancias, las cuales se seleccionan del grupo de varias quitosanas, alginatos, tales como alginato sódico, hidróxido de aluminio, carboximetil celulosa sódica y carbonato hidrogenado de sodio, así como polímeros entéricos, preferiblemente por lo menos uno o más polímeros del citado grupo.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizada** por que comprende 10-30%, preferiblemente 20% de carbonato hidrogenado de sodio del peso de los polímeros.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, **caracterizada** por que la cantidad total de polímeros en la composición es 10-50%, preferiblemente 15-40% y, muy preferiblemente, 20-30% del peso.

10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** por que comprende gránulos que contienen, como aglutinantes, polímeros entéricos, preferiblemente derivados de metacrilato, cuyo pH de la solución es 6-7 y la cantidad total del peso de la preparación es 2-5%, preferiblemente 3-4%.
11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** por que está en la forma de comprimidos monolíticos o multiparticulados o cápsulas, o gránulos como tales, o tiene la estructura física de un gel, preferiblemente un comprimido o cápsula que comprende una mezcla de polvo o gránulos.
12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** por que está en la forma de cápsulas, las cuales tienen como finalidad administrarse a pacientes infectados con *Helicobacter pylori* diariamente o durante un período de 3 días a 4 semanas, preferiblemente durante un período de 3 días a 3 semanas, más preferiblemente 3 a 14 días.
13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizada** por que se administra en intervalos de 4 horas 6 veces al día, preferiblemente a un estómago vacío por lo menos 1 hora, más preferiblemente 2-5 horas después de la comida previa.
14. Dispositivo médico para uso en destruir parcial o completamente biopelículas formadas por *Helicobacter pylori* u otros microbios que son capaces de sobrevivir en el estómago, o varios de tales microbios, o para prevenir tal formación de biopelícula, o para erradicar el microbio(s), dispositivo que está en la forma de comprimidos monolíticos o multiparticulados o cápsulas, o gránulos como tales, o que tiene la estructura física de un gel, **caracterizado** por que el dispositivo se envasa o se mezcla con una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, mezclado opcionalmente con uno o más portadores adicionales farmacéuticamente aceptables que proporcionan una liberación local sostenida en el estómago.
15. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado** por que está en la forma de un comprimido o una cápsula.
16. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, **caracterizado** por que el compuesto (s) de Fórmula I se usan como una combinación con uno o más antibióticos seleccionados del grupo de amoxicilina, ampicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina

y levofloxacin, mezclados con el compuesto(s) de Fórmula I, o administrados separadamente en una manera que ofrezca por lo menos una superposición parcial del período de acción del compuesto(s) de Fórmula I y el antibiótico(s).

17. Una combinación que comprende la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 junto con uno o más antibióticos seleccionados del grupo de amoxicilina, ampicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina y levofloxacin, mezclados con el compuesto(s) de Fórmula I, o administrados separadamente en una manera que ofrezcan por lo menos una superposición parcial del período de acción del compuesto(s) de Fórmula I y el antibiótico(s), para destruir parcial o completamente biopelículas formadas por *Helicobacter pylori* u otros microbios que son capaces de sobrevivir en el estómago o en cualquier otra parte en el tracto aerodigestivo superior, o varios de tales microbios, o para prevenir tal formación de biopelícula, o para erradicar el microbio(s), el cual compuesto(s) y antibiótico(s) se mezclan con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que proporcionan una liberación local en el estómago.

18. Tratamiento de pacientes que sufren de biopelículas formadas por *Helicobacter pylori* u otros microbios que son capaces de sobrevivir en el estómago o en cualquier otra parte en el tracto aerodigestivo superior, o varios de tales microbios, que incluye administrar a los citados pacientes una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una combinación de la reivindicación 17.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SEPPO LAINE OY
Itämerenkatu 3 B
FI-00180 Helsinki
FINLANDE

Date of mailing (day/month/year)

04 October 2013 (04.10.2013)

Applicant's or agent's file reference

BIOH8PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/FI2012/050377

International filing date (day/month/year)

18 April 2012 (18.04.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

SALASPURO, Mikko
Runeberginkatu 55 a A 15
FI-00260 Helsinki
Finland

State of Nationality

FI

State of Residence

FI

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

SALASPURO, Mikko
Savilankatu 3 37
FI-00290 Helsinki
Finland

State of Nationality

FI

State of Residence

FI

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☒
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☐
- the designated Offices concerned
-
- ☒
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Reyes Rosana

Facsimile No. +41 22 338 70 80

e-mail pt03.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 03

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 103757

Bogotá D.C., Octubre 15 de 2013 - 13:23:15

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650540671	15/10/2013	13.950.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-247914- -00000-0000

Fecha: 2013-10-18 16:23:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

Código: 20563-841-001-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 15 de 2013 - 13:23:21

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 104908

Bogotá D.C., Octubre 16 de 2013 - 17:22:38

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	104906	16/10/2013		710.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
8 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	240.000.00
			\$240.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-247914- -00000-0000

Fecha: 2013-10-18 16:23:27 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

Código: 20536-841-001-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

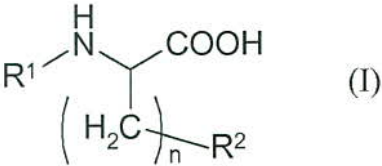
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 16 de 2013 - 17:34:35

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 20115377 2011/04/18 FI 61/476,335 2011/04/18 US		(51) Int Cl: A61K 031/197 (71) Solicitante(s) BIOHIT OYJ (72) Inventor(es) MATTI HÄRKÖNEN Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/11/18 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2012/04/18 No. de solicitud PCT/FI2012/050377		(87) Publicación internacional Fecha: 2012/10/26 N° publicación: WO 2012/143608 A3	
(54) Título: PRODUCTOS MÉDICOS PARA USO EN ENFERMEDADES RELACIONADAS CON INFECCIONES MICROBIANAS EN EL TRACTO AERODIGESTIVO SUPERIOR			

Resumen:

La presente invención tiene que ver con productos, tales como composiciones o dispositivos médicos, que comprenden uno o más compuestos de la Fórmula I, que contienen uno o más grupos sulfhidrido libres,



donde

R¹ es hidrógeno o un grupo acetilo, y
 R² es un grupo sulfhidrido o una cadena de hidrocarburos recta o ramificada C₁-C₅, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S, que contiene además uno o más grupos sulfhidrido libres,
 para uso en conexión con infecciones con *Helicobacter pylori* u otras infecciones relacionadas, como tales o como combinaciones con antibióticos, por lo cual el compuesto(s) y opcionalmente, cuando están presentes, el antibiótico(s), se mezclan con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que proporcionan una liberación local en el estómago o en cualquier otra parte en el tracto aerodigestivo superior.

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

PI02-F08 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-247914- -00000-0000

Fecha: 2013-10-18 16:23:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54