

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
4 de Diciembre de 2008 (04.12.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/147167 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/496 (2006.01) **A61P 31/00** (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01) **A61P 13/00** (2006.01)

(74) Mandatario: **PARDAVELL JUÁREZ, María Angélica**;
San Francisco No. 310, Col. Del Valle, C.P. 03100, Méx-
ico, D.F. (MX).

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/MX2008/000066

(22) Fecha de presentación internacional:
28 de Mayo de 2008 (28.05.2008)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
MX/a/2007/006334
28 de Mayo de 2007 (28.05.2007) MX

(71) Solicitante: **ESPINOSA ABDALA, Leopoldo de Jesús**
[MX/MX]; Circuito Madrigal No. 1640, Col. Colinas de
San Javier, C.P. 45110 Zapopan, Jalisco (MX).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **GARCÍA
ARMENTA, María Elena** [MX/MX]; Del Greco No.
5259, Col. Real Vallarta, C.P. 45020 Guadalajara, Jalisco
(MX). **SANTOS MURILLO, Josefina** [MX/MX]; Arco
Iris No. 916, Col. Arcos de Zapopan, C.P. 44600 Zapopan,
Jalisco (MX). **ÁLVAREZ OCHOA, Víctor Guillermo**
[MX/MX]; Paseo del Tabachin No. 131, La Herradura,
C.P. 45222, Zapopan, Jalisco (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivin-
dicaciones y para ser republicada si se reciben modifica-
ciones

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE COMBINATON OF THE ANTI-MICROBIAL AGENT
CIPROFLOXACIN AND THE ANTIOXIDANT AGENT ASCORBIC ACID FOR THE TREATMENT OF URINARY INFEC-
TIONS

(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DEL AGENTE ANTIMICRO-
BIANO CIPROFLOXACINO Y EL AGENTE ANTIOXIDANTE ÁCIDO ASCÓRBICO PARA EL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES URINARIAS.

(57) Abstract: The present invention concerns a pharmaceutical composition formed by the synergic combination of an anti-mi-
crobial agent, known as: Ciprofloxacin and an antioxidant agent, such as: Ascorbic Acid (Vitamin C), as well as pharmaceutically
acceptable excipients, all of which are formulated in a single unit, with a dose to be administered orally, used for the treatment of
urinary infections, which provides greater therapeutic effect, increase in treatment adherence and reduction of the infection in less
time.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una composición farmacéutica compuesta por la combinación sinérgica de un
agente antimicrobiano, conocido como: Ciprofloxacin y un agente antioxidante, tal como: Ácido Ascórbico (Vitamina C), además
de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que se encuentran formulados en una sola unidad, de dosis para ser admi-
nistrada por vía oral, utilizada para el tratamiento de Infecciones Urinarias, la cual proporciona un mayor efecto terapéutico, un
incremento en el apego por el tratamiento y la reducción de la infección en menor tiempo.

WO 2008/147167 A1

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

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención tiene aplicación en la industria farmacéutica y se refiere a una composición farmacéutica que comprende la combinación sinérgica de
10 un agente antimicrobiano, tal como: Ciprofloxacino y un agente antioxidante, como lo es: Ácido Ascórbico (Vitamina C), además de excipientes farmacéuticamente aceptable; los cuales están formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía
15 oral, misma que esta indicada para el tratamiento de las Infecciones Urinarias.

La combinación de estos principios activos produce un mayor efecto sinérgico cuando se administran en combinación en una sola unidad de dosificación a
20 diferencia de cuando éstos son administrados de forma independiente, generando beneficios como lo son: menores concentraciones de los principios activos contenidos en la fórmula, menores dosis administradas,

-
maximización del efecto terapéutico y la reducción del riesgo de manifestar eventos adversos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

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

20

La Infección Urinaria (IU) es una de las enfermedades más frecuentes. Se denomina así a toda infección causada por algún agente patógeno (con mayor

frecuencia bacterias) que afecta a cualquiera de los segmentos que componen el aparato urinario: riñones. uréteres, vejiga o uretra. La manifestación de infección urinaria presupone el hallazgo de microorganismos en la orina a títulos elevados; sin embargo esto no es excluyente, ya que en determinadas situaciones los títulos encontrados son bajos.

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

La orina es estéril, lo cual significa que normalmente no existen agentes patógenos contenidos en ella. Comúnmente, las infecciones de orina son

provocadas por microorganismos que se localizan en el intestino grueso y el más frecuentemente encontrado se llama *Escherichia coli*. Si la infección en la vejiga (cistitis) no se trata rápidamente puede subir por el
5 uréter hasta el riñón y producir una infección denominada: Pielonefritis, que es una infección de los riñones que se manifiesta con dolor en la espalda, fiebre, y si la infección no es tratada rápidamente, las bacterias pueden llegar al torrente sanguíneo y
10 causar una infección muy severa que provoca la muerte, llamada: sepsis.

Las infecciones mencionadas anteriormente son las más comúnmente padecidas por los pacientes que acuden a consulta médica; sin embargo, existen otro tipo de
15 infecciones que se manifiestan a nivel de sistema urinario, las cuales son: Ureteritis: es la infección de uno o de los dos uréteres y generalmente es una extensión de la infección en el riñón o en la vejiga; Uretritis: es la infección de la uretra, entre otras. A
20 la Pielonefritis se le conoce también como Infección del Tracto Urinario Alto y a la Cistitis y Uretritis se les conoce como Infecciones del Tracto Urinario Bajo.

Cualquier anormalidad del aparato urinario que obstruya el paso de la orina puede producir una infección urinaria. Algunos ejemplos de los factores que pueden ocasionar una infección urinaria son los siguientes: en las mujeres, la longitud de la uretra femenina es pequeña y esto favorece que las bacterias asciendan desde la región perineal hasta el inicio del aparato urinario; en los hombres, una próstata grande de tamaño, ya que tiende a retener la orina debido a que la próstata aumentada de tamaño genera obstrucción parcial o total en el segmento que corresponde a la uretra; las personas que ingieren poco volumen de líquidos, dado que esto puede ocasionar la formación de cálculos renales; la presencia de sondas o catéteres, ya que aunque la sonda sea colocada con las máximas precauciones, la infección aparece a los pocos días después de su colocación; las personas que padecen de diabetes también tienen mayor riesgo de presentar una infección urinaria debido a la susceptibilidad que presentan para todo tipo de infección; lo mismo sucede con las personas ancianas o debilitadas, ya que sus defensas están muy bajas; las personas que retienen voluntariamente la orina, dado que es importante

miccionar tan pronto como se sientan ganas de hacerlo; el uso de ropa ajustada, debido a que ésta ejerce mucha presión y provoca que la orina refluya hacia el interior de las vías urinarias favoreciendo la
5 contaminación de éstas. Las infecciones de orina son poco frecuentes en niños y jóvenes. Las mujeres que utilizan diafragmas son más propensas a desarrollar mas infecciones que las que utilizan otros métodos anticonceptivos.

10 La mayoría de las personas que presentan una infección urinaria manifiestan síntomas; sin embargo, en algunos casos éstos no se observan. Los síntomas más frecuentes son: necesidad urgente de orinar, orinar muy seguido en cantidad menor a lo habitual y quedar con
15 ganas de seguir orinando (polaquiuria), sensación de ardor o quemazón al orinar (disuria), dolor o presión en el bajo vientre al final de la emisión, orina turbia o rosada, fiebre, cansancio, decaimiento, vómito, nauseas, dolor lumbar que depende de la localización de
20 la infección.

Los microorganismos causantes de estos procesos infecciosos son en su gran mayoría bacilos gram negativos, los cuales poseen una gran plasticidad

genética para expresar y adquirir determinantes niveles de resistencia a los antimicrobianos.

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

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

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

El diagnostico de una IU se realiza tomando en cuenta: los factores predisponentes del paciente, la sintomatología que refiere y el examen físico realizado; sin embargo, el primer y más importante examen que debe ordenarse por el médico es un análisis de la orina para confirmar que hay glóbulos rojos, blancos y bacterias. Es conveniente realizar un cultivo de orina para conocer que tipo de bacterias se encuentran presentes y con ello poder administrar el tratamiento adecuado. Es probable que el médico solicite una radiografía simple para ver si hay presencia de cálculos renales y/o una ecografía de los riñones para diagnosticar dilataciones de los conductos (hidronefrosis).

El tratamiento comúnmente administrado es con antibióticos durante 4 a 5 días si es una infección simple y de 2 a 3 semanas si la infección es del riñón (pielonefritis aguda) o de la próstata (prostatitis

aguda). A través del cultivo de orina se podrá identificar el microorganismo causante de la infección y el antibiograma indicará cuál es el antibiótico mas apropiado para su tratamiento.

5 Hoy en día, las infecciones urinarias son un motivo muy frecuente de consulta médica para la atención primaria. Esto hace que muchas veces se deba comenzar un tratamiento antibiótico de forma empírica, ya que es muy común que se desconozca la causa y
10 gravedad de la infección, hasta que se obtienen los resultados de estudios microbiológicos.

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

SUMARIO DE LA INVENCION

Con el objeto de ofrecer una alternativa farmacéutica que logre eliminar la presencia de los
5 agentes patógenos encontrados en la orina y que además pueda detener la progresión del crecimiento bacteriano y con ello, logre prevenir la aparición de una infección urinaria complicada, es que se llevo a cabo el desarrollo de la presente invención, mediante la
10 cual se describe una composición farmacéutica compuesta por la combinación de un agente antimicrobiano y un agente antioxidante, mismos que actúan de forma sinérgica y se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, que
15 brinda beneficios como lo son: menores concentraciones de los principios activos contenidos en la fórmula, menores dosis administradas, maximización del efecto terapéutico y la reducción del riesgo de manifestar efectos secundarios.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los antimicrobianos son definidos como sustancias químicas de origen natural (hongos o bacterias),

--

sintético o semisintético que tienen la capacidad de inhibir el desarrollo o provocar la destrucción de los microorganismos patógenos capaces que producir una infección. Son agentes de uso sistémico que reducen y controlan la presencia de microorganismos contaminantes en el huésped.

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

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

Los antibióticos pueden ejercer su acción en una de las siguientes estructuras o funciones: 1.- Inhibición de la síntesis de la pared celular

(Peniclinas, aminopenicilinas, carboxipenicilinas, cefalosporinas, B-lactámicos, carbapenemes); 2.- Alteración sobre la membrana citoplásmica o la permeabilidad celular (Polimixinas, imidazoles y polienos); 3.- Inhibición de la síntesis de proteínas (Tetraciclinas, macrólidos, aminoglucósidos, anfenicoles, lincosamidas) y 4.- Bloqueo o Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos (Sulfonamidas, quinolonas, diaminopirimidinas, ansamicinas).

10 Las quinolonas son una familia de antibióticos conocida desde la década de los 60's. La primer quinolona usada fue el ácido nalidíxico, que junto con el ácido pipemídico, integran la primera generación de quinolonas. El segundo tiene un espectro de acción más
15 amplio y mejores propiedades farmacocinéticas. Ambos fueron considerados antisépticos urinarios. Desde entonces se han sintetizado e investigado gran número de quinolonas, buscando incrementar su actividad y espectro de acción y reducir sus efectos adversos.

20 Las quinolonas de segunda generación son derivados fluorados o fluoroquinolonas (FQ). Existe una tercera generación integrada por derivados bi y trifluorados y

actualmente están en desarrollo las de cuarta generación.

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

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

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

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

El Ciprofloxacino tiene un amplio espectro de actividad "in vitro" y buena actividad frente a bacterias gram (-). Es activo frente a Chlamydia, Mycoplasma y algunas otras micobacterias; presentando aún más actividad frente a Pseudomona aeruginosa y muy especialmente frente a Staphylococcus.

La absorción del Ciprofloxacino administrado por vía oral es de 95% en dos horas y de 100% en tres horas; ofrece una biodisponibilidad de 70% a 80% y sus

concentraciones hemáticas máximas se alcanzan aproximadamente a la hora después de su administración.

El Ciprofloxacino ofrece un alto volumen de distribución y alcanza concentraciones muy superiores a
5 las séricas en diversos tejidos y líquidos. Su vida media independiente de la dosis fue de 4 horas y se une a las proteínas plasmáticas en un 30%.

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

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

Los **antioxidantes** son un conjunto heterogéneo de sustancias formado por vitaminas, minerales, pigmentos naturales y otros compuestos vegetales y enzimas, que bloquean el efecto dañino de los radicales libres. El

5 término antioxidante significa que impide la oxidación perjudicial de otras sustancias químicas, sustancias propias del organismo que intervienen en múltiples procesos metabólicos o las producidas por los factores exógenos, como las radiaciones ionizantes.

10 Un radical libre es una molécula (orgánica o inorgánica), que contiene electrones desapareados en los orbitales que participan en las uniones químicas; en general, es extremadamente inestable, por tanto, tiene gran poder reactivo. Pueden ser formados tanto

15 por la pérdida como por la ganancia de un electrón; en el primer caso, se trata de una oxidación y en el segundo caso, de una reducción. Se pueden sintetizar en el laboratorio, formarse en la atmósfera por radiación, pudiendo también formarse en los organismos vivos

20 (incluido el cuerpo humano) por el contacto con el oxígeno. Actúan alterando las membranas celulares y atacando el material genético de las células, específicamente el ADN.

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

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

Existen determinadas situaciones que aumentan la producción de radicales libres, entre ellos: el ejercicio físico intenso, el estrés, la contaminación ambiental, el tabaquismo, el alcoholismo, una dieta

inadecuada y la sobre exposición a las radiaciones solares.

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

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

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

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

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

degenerativas, tales como: arteriosclerosis, cáncer, enfermedad de Alzheimer, evitar las enfermedades cardíacas y urinarias y reforzar el sistema inmunológico.

5 Los requerimientos mínimos de Vitamina C para el ser humano son de < 60 mg./día.

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

La composición farmacéutica que es motivo de la presente invención esta compuesta por la combinación sinérgica de un agente antimicrobiano, como lo es el principio activo: Ciprofloxacino y un agente
20 antioxidante, como lo es el principio activo: Ácido Ascórbico (Vitamina C), además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que están formulados en una sola unidad de dosificación para ser

administrada por vía oral, la cual esta indicada para el tratamiento de las Infecciones Urinarias y ha sido desarrollada tomando en cuenta que ambos principios activos cuentan con gran eficacia y capacidad para
5 atacar y eliminar la presencia de los diversos agentes patógenos encontrados en la orina, además de detener la progresión del crecimiento bacteriano, previniendo con esto la aparición de una infección urinaria complicada o severa, proporcionando también un mayor efecto
10 terapéutico, un incremento en el apego por el tratamiento y la reducción de la infección en menor tiempo.

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

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

administraron por separado los principios activos antes mencionados, así como la combinación de éstos.

ESTUDIO COMPARATIVO DE CIPROFLOXACINO, VITAMINA C
5 Y LA COMBINACION CIPROFLOXACINO / VITAMINA C EN SUJETOS
SANOS.

La infección del tracto urinario es la enfermedad urológica mas frecuente y una de las infecciones más comunes en el ser humano. La infección urinaria engloba
10 diversas afecciones clínicas, por lo que su estudio correcto es de gran importancia para su adecuado diagnóstico y tratamiento, dado el enorme y nada despreciable gasto hospitalario y sanitario que conllevan.

15 Se realizó un estudio clínico comparativo en 150 pacientes con diagnóstico de infección urinaria aguda no complicada, en donde se evaluó el efecto del Ciprofloxacino, Vitamina C y la combinación de ambos principios activos.

20

Materiales y Métodos.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con edades entre los 18 y 75 años.
 - Con diagnóstico de infección urinaria aguda no complicada.
 - Presencia de > 12 leucocitos por mm³ en el
5 sedimento de orina.
 - Recuento en orina de > 100,000 UFC/ml.
 - pH urinario por arriba de 6.0.
 - Identificación del microorganismo.
- 10 Los criterios de exclusión fueron:
- Pacientes con enfermedad concomitante (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperplasia prostática).
 - Que estaban utilizando otros tratamientos.
- 15 - Con diagnóstico de infección urinaria crónica y complicada.
- Que tuvieran urocultivo con un microorganismo no sensible al Ciprofloxacino
- 20 Se enrolaron en el estudio 150 pacientes con una edad promedio de 37 años; se incluyeron 120 mujeres y 30 hombres (Tabla 1).

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

10

Resultados.

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

15

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

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

20

El examen general de orina determinó el color, aspecto y densidad de la misma así como el pH, Proteínas, Glucosa, Cetonas, Sangre, Bilirrubinas,

Urobilinógeno, Nitritos, Densidad y Leucocitos. De los resultados se anexa lo relevante tanto en los datos basales como al día 5 de tratamiento (Tabla 2 y 3).

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

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

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

Grupo	No. Pacientes	pH (Día 1)	pH (Día 5)
1 (Cipro)	n=50	7.5	6.0
2 (Vit C)	n=50	7.6	5.0
3 (Comb.)	n=50	7.5	3.0

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

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

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

Conclusiones.

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

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

La actividad de la Vitamina C para mejorar el pH urinario en estos pacientes no es suficiente per se para lograr una curación en los pacientes con infección aguda y no complicada del tracto urinario.

5 El desarrollo de la presente invención tiene la finalidad de facilitar a los pacientes que sufren de infecciones urinarias una alternativa farmacéutica compuesta por la combinación de Ciprofloxacino y Vitamina C, la cual produce un efecto sinérgico que
10 genera una actividad terapéutica eficaz a diferentes niveles, provocando una disminución de la cantidad de dosis administradas, la reducción del riesgo de manifestar efectos adversos y la facilidad para que el paciente mantenga apego por el tratamiento, mismo que
15 en ocasiones llega a prolongarse hasta por 14 días.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se
5 considera como novedad y, por lo tanto, se reclama como
propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

10 1.- Una composición farmacéutica caracterizada
porque esta compuesta por la combinación sinérgica de
un agente antimicrobiano, tal como: Ciprofloxacino y un
agente antioxidante, conocido como: Ácido Ascórbico
(Vitamina C), además de excipientes farmacéuticamente
15 aceptables; en donde los principios activos se
encuentran presentes en la formulación en un rango de
concentración desde 250.0 mg. hasta 1.0 gr. para el
Ciprofloxacino y desde 50.0 mg. hasta 200.0 mg. para el
Ácido Ascórbico; mismos que se encuentran formulados en
20 una sola unidad de dosificación para ser administrada
por vía oral, la cual está indicada para el tratamiento
de las infecciones urinarias.

2.- Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antimicrobiano, como lo es el principio activo: Ciprofloxacino se encuentra presente en la formulación
5 en un rango de concentración desde 250.0 mg. hasta 1.0 gr., siendo preferentemente utilizada en la formulación una concentración de 500.0 mg. por unidad de dosis.

3.- Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque el
10 agente antioxidante, como lo es el principio activo: Ácido Ascórbico (Vitamina C) se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 50.0 mg. hasta 200.0 mg., siendo preferentemente utilizada en la formulación una concentración de 100.0 mg. por
15 unidad de dosis.

4.- Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque esta formulada en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral en forma de cápsulas y
20 tabletas.

5.- El uso de la composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4,

caracterizada porque está indicada para el tratamiento de Infecciones Urinarias.

6.- Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque
5 manifiesta una importante eficacia y capacidad para atacar y eliminar la presencia de los diversos agentes patógenos encontrados en la orina, además de detener la progresión del crecimiento bacteriano, previniendo con esto la aparición de una infección urinaria complicada
10 o severa, proporcionando también un mayor efecto terapéutico, un incremento en el apego por el tratamiento y la reducción de la infección en menor tiempo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ MX 2008/000066

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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

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

CIBEPAT, EPODOC, WPI, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02089744 A2 (MONTAGNIER, LUC.) 14.11.2002. claims 36 and 42; page 5, lines 11 a 17.	1-6
X	US 2005239722 A (RORY, J.A. and BLAIRE M.R.) 27.10.2005. claims 1, 7 and 11; page 2, paragraphs [0028] and [0029].	1-6
P,X	WO2008060865 A2 (RATH, M. and col.) 22.05.2008. claims 5, 7, 9-12.	1-6
A	GOSWAMI, M. and col. Involvement of reactive oxygen species in the action of Ciprofloxacin against Escherichia coli. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. March 2006, Vol. 50, N° 3, pages 949-954. Abstract and Discussion.	1-6

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

☒ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search

18.September.2008 (18.09.2008)

Date of mailing of the international search report

(29/09/2008)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

E. Albarrán Gómez

Telephone No. +34 91 349 30 38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 5 relates to a method for treatment of the human or animal body by therapy. The search was carried out based on the possible effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ MX 2008/000066

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02089744 A	14.11.2002	US 2002169112 A US 2005164173 A	14.11.2002 28.07.2005
US 2005239722 A	27.10.2005	NONE	-----
WO 2008060865 A	22.05.2008	US 2008114054 A	15.05.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ MX 2008/000066

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ MX 2008/000066

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

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

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

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

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

CIBEPAT,EPODOC, WPI, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO 02089744 A2 (MONTAGNIER, LUC.) 14.11.2002. Reivindicaciones 36 y 42; página 5, líneas 11 a 17.	1-6
X	US 2005239722 A (RORY, J.A. y BLAIRE M.R.) 27.10.2005. Reivindicaciones 1, 7 y 11; página 2, párrafos [0028] y [0029].	1-6
P,X	WO2008060865 A2 (RATH, M. y col.) 22.05.2008. Reivindicaciones 5, 7, 9-12.	1-6
A	GOSWAMI, M. y col. Involvement of reactive oxygen species in the action of Ciprofloxacin against Escherichia coli. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Marzo 2006, Vol. 50, Nº 3, páginas 949-954. Resumen y Discussion.	1-6

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

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

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

18.Septiembre.2008 (18.09.2008)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

29 de Septiembre de 2008 (29/09/2008)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
Nº de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

E. Albarrán Gómez

Nº de teléfono +34 91 349 30 38

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ MX 2008/000066

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

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

1. ☒ Las reivindicaciones n°s: 5
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
la reivindicación 5 se refiere a un método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal. La búsqueda se ha realizado considerando los posibles efectos de la composición.
2. ☐ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4(a).

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

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

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

Indicación en cuanto a la protesta

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

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/MX 2008/000066

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO 02089744 A	14.11.2002	US 2002169112 A US 2005164173 A	14.11.2002 28.07.2005
US 2005239722 A	27.10.2005	NINGUNO	-----
WO 2008060865 A	22.05.2008	US 2008114054 A	15.05.2008

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ MX 2008/000066

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)