

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 334 740**

21 Número de solicitud: 200801501

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A23L 3/3481 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **22.05.2008**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2010**

Fecha de la concesión: **27.12.2010**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **10.01.2011**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
10.01.2011

73 Titular/es: **Consejo Superior de Investigaciones
Científicas (CSIC)
c/ Serrano, 117
28006 Madrid, ES**

72 Inventor/es: **Gañán Martínez Ballesta, Mónica;
Carrascosa Santiago, Alfonso Vicente y
Martínez Rodríguez, Adolfo José**

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

54 Título: **Compuesto bactericida contra *Campylobacter jejuni*.**

57 Resumen:

Compuesto bactericida contra *Campylobacter jejuni*.
Uso de algunos compuestos fenólicos como agentes antibacterianos contra *C. jejuni*. Además de sus usos para conservación de alimentos, suplemento alimenticio para animales y para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades causadas por *C. jejuni*, debido a su actividad frente a este microorganismos.

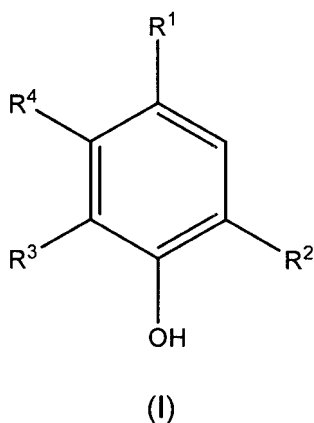
ES 2 334 740 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Compuesto bactericida contra *Campylobacter jejuni*.

5 La presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (I) capaces de eliminar microorganismos, concretamente bacterias del tipo *Campylobacter jejuni*.



25

Estado de la técnica anterior

30 La contaminación microbiológica de los alimentos es un tema que atrae considerablemente la atención pública debido a que, pese a su importancia y a las técnicas de preservación disponibles hasta el momento, todavía no se encuentra controlado. *Campylobacter jejuni* es el patógeno bacteriano alimentario más común a nivel mundial, y se presenta tanto de manera aislada como en epidemias asociadas al consumo de productos contaminados, como aguas o leches no tratadas.

35 La creciente resistencia de este patógeno ante los agentes microbianos constituye un problema de gran importancia a nivel mundial, por lo que se requieren nuevas estrategias, tanto en el desarrollo de nuevas drogas efectivas contra *Campylobacter*, como en la eliminación del patógeno a nivel de hospedador.

40 El vino es una bebida muy consumida en Europa, especialmente en países como España, Italia y Francia, y constituye una solución compleja que contienen diferentes componentes con potentes propiedades antimicrobianas, como su bajo pH (entre 3 y 4), concentraciones de etanol relativamente altas (10-15%) y la presencia de algunos compuestos antimicrobianos, por lo que su consumo podría ser una estrategia para disminuir la incidencia de algunos patógenos alimentarios.

45 En el artículo "Anabela Carneiro *et al.*, 2008 *Food Control* vol. 19 pp. 800-805" se describe como algunos compuestos del vino, ácidos orgánicos, resultan efectivos contra *C. jejuni*. Estos ácidos son el ácido tartárico, ácido acético, ácido láctico y ácido cítrico, y el efecto es mayor cuando se combinan estos ácidos con etanol.

50 Por otro lado, algunos compuestos fenólicos presentes en el vino pueden afectar el crecimiento y metabolismo bacteriano, aunque el poder antimicrobiano depende del compuesto probado y de la cepa empleada. Así, por ejemplo, en el artículo "Friedman M. *et al.*, *Journal of Food Protection*, 66(10), 1 October 2003, 1811-1821(11)" se describe el efecto antibacteriano de algunos compuestos fenólicos, en concreto algunos ácidos benzoicos y benzaldehídos, contra *C. jejuni*. Entre estos compuestos polifenólicos, el ácido gálico y los compuestos fenolaldehídos presentarían actividad contra *C. jejuni*.

55

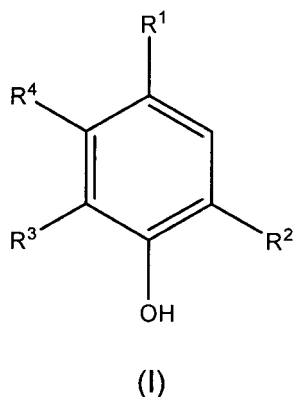
Explicación de la invención

60 La presente invención proporciona una serie de compuestos polifenólicos que presentan actividad frente a *Campylobacter jejuni*. Estos compuestos o sus derivados suelen estar presentes en la composición del vino, aunque de todos los compuestos en estudio, algunos de ellos no presentan actividad frente a este microorganismo, como se demuestra en los ejemplos de la invención.

65 Además, estos compuestos de la invención pueden utilizarse como agentes bactericidas contra esta bacteria para la conservación de alimentos que puedan ser proclives a su infección con la misma y que, consecuentemente, puedan producir un perjuicio posterior a su ingesta.

ES 2 334 740 B1

Un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general (I) ó cualquiera de sus sales, a partir de ahora compuestos de la invención, como agente antibacteriano contra *Campylobacter jejuni*:



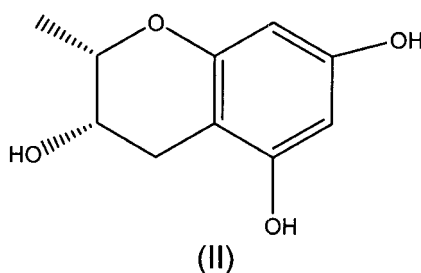
20 donde:

R¹ es un radical que se selecciona del grupo que comprende hidrógeno (H), -COOH ó -CH=CH-COOH;

25 R² es un radical que se selecciona del grupo que comprende hidrógeno (H), -OCH₃ ó -OH.

R³ es hidrógeno (H) ó el grupo -OCH₃

30 R⁴ es hidrógeno (H) ó el grupo de fórmula (II):



45 Una realización preferida de la presente invención, comprende los siguientes compuestos: ácido p-hidroxibenzoico, cuando R¹ es -COOH y R², R³ y R⁴ son hidrógeno; ácido vanílico, cuando R¹ es -COOH, R² es -OCH₃ y R³ y R⁴ son hidrógeno; ácido p-cumárico, cuando R¹ es -CH=CH-COOH y R², R³ y R⁴ son hidrógeno; ácido caféico, cuando R¹ es -CH=CH-COOH, R² es -OH y R³ y R⁴ son hidrógeno; ácido sinápico, cuando R¹ es -CH=CH-COOH, R² y R³ son -OCH₃ y R⁴ es hidrógeno; ácido ferúlico, cuando R¹ es -CH=CH-COOH, R² es -OCH₃ y R³ y R⁴ son hidrógeno; ó epicatequina, cuando R¹ y R³ son hidrógeno, R² es -OH y R⁴ es el grupo de fórmula (II).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un agente antibacteriano contra *Campylobacter jejuni*, que comprende los compuestos de la invención.

55 Una realización preferida de la presente invención comprende el ácido p-hidroxibenzoico como agente antibacteriano efectivo contra *Campylobacter jejuni* a concentraciones iguales o superiores a 1 mg/L de disolución total.

Otra realización preferida de la presente invención comprende los siguientes agentes antibacterianos: ácido p-hidroxibenzoico, epicatequina, ácido sinápico, ácido vanílico o ácido caféico, con una actividad frente a a concentraciones iguales o superiores a 10 mg/L de disolución total.

Otra realización preferida de la presente invención comprende los siguientes agentes antibacterianos: ácido ferúlico, el tryptophol y el ácido p-cumárico con una actividad frente a *Campylobacter jejuni* a concentraciones iguales o superiores 100 mg/L.

65 Un aspecto más de la presente invención se refiere al uso del agente antibacteriano de la invención para la conservación de alimentos.

Otro uso puede ser el de la alimentación animal, ya que el principal reservorio de *Campylobacter* es el pollo, y estos compuestos podrían sustituir a los promotores de crecimiento (antibióticos) que están siendo prohibidos por la legislación, suplementando piensos animales para hacer imposible la permanencia en el intestino de los pollos de dicho patógeno, reduciendo así la posibilidad de contaminación de carne de pollo, etc.

Por tanto, un aspecto más de la presente invención se refiere al uso del agente antibacteriano como suplemento alimenticio para animales, preferiblemente para aves y más preferiblemente para pollos.

Por otro lado, los compuestos de la invención también se puede utilizar para tratar o prevenir enfermedades causadas por esta bacteria, *C. jejuni*. Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere al uso de los compuesto de la invención, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la elaboración de un medicamento para prevenir o tratar enfermedades causadas por *Campylobacter jejuni*. Concretamente, *C. jejuni* provoca infecciones intestinales.

La campilobacteriosis es una enfermedad infecciosa ocasionada por bacterias del género *Campylobacter*. La mayoría de los individuos que enferman con campilobacteriosis contraen diarrea, calambres, dolor abdominal y fiebre. En algunos casos, el *Campylobacter* se puede propagar a la corriente sanguínea y ocasionar una grave infección que pondría en peligro la vida del individuo infectado.

Por tanto, estas enfermedades causadas por *Campylobacter jejuni* son, preferiblemente, infecciones intestinales que se pueden seleccionar de la lista que comprende gastritis, diarrea o úlceras, entre otras.

Aún otro aspecto más de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, y que preferiblemente contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En cada caso la composición se adaptará al tipo de administración utilizada. Por tanto, dicha composición farmacéutica puede presentar en una forma farmacéutica de administración por vía oral, bien en forma sólida (e.g., comprimidos, grageas, cápsulas, etc.) o líquida (e.g., soluciones, suspensiones, emulsiones, etc.), por vía parenteral (e.g., intramuscular, subcutánea, intravenosa, etc.), rectal, etc., o cualquier otra forma de administración clínicamente permitida y en una cantidad terapéuticamente eficaz.

Los “vehículos farmacéuticamente aceptables” que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia.

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

Descripción de las figuras

Fig. 1. Muestra el efecto de la concentración de etanol sobre la viabilidad de *C. jejuni* LP1. Concentraciones de etanol equivalentes a las presentes en vino con 11,5% v/v de etanol o diluido al 1, 10, 25, 50, 75%. Resultados expresados como Log ufc/ml \pm la desviación estándar para n=4.* Recuentos significativamente diferentes que los del control sin etanol.

Fig. 2. Muestra el efecto del pH del vino blanco (pH=3,2) sobre la viabilidad de *C. jejuni* LP1 en comparación con un control a pH=7. Resultados expresados como Log ufc/ml \pm la desviación estándar para n=4

Ejemplo

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad de algunos compuestos de fórmula general (I) sobre una cepa clínica de *Campylobacter*.

Se procedió a comprobar las diferencias entre los recuentos de microorganismos encontrados en vinos blancos, rosados y tintos, al no deberse a diferencias en el nivel de alcohol o pH (ver Fig. 1 y 2), pueden deberse a algún compuesto encontrado en mayores concentraciones en los dos segundos casos (Tabla 1).

ES 2 334 740 B1

TABLA 1

Efecto de diferentes concentraciones (100, 75, 50, 25, 10 y 1%) de vino blanco, tinto y rosado sobre la viabilidad de C. jejuni LP1. Resultados expresados como Log ufc/ml \pm la desviación estándar para n=4

5

		Concentración vino (%)						
		100	75	50	25	10	1	0
10	Blanco	0,00 \pm	0,00 \pm	0,00 \pm	6,41 \pm	6,99 \pm	7,02 \pm	7,02 \pm
		0,00	0,00	0,00	0,06	0,02*	0,03*	0,03
15	Tinto	0,00 \pm	0,00 \pm	0,00 \pm	0,00 \pm	0,00 \pm	7,38 \pm	7,38 \pm
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03*	0,02
20	Rosado	0,00 \pm	0,00 \pm	0,00 \pm	0,00 \pm	0,00 \pm	5,64 \pm	5,53 \pm
		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05*	0,04

* Recuentos significativamente diferentes que los del control sin vino.

25

Para los siguientes ensayos se utilizó una cepa de *C. jejuni* LP1 proveniente de un aislado clínico del Departamento de Microbiología del Hospital La Paz de Madrid. *C. jejuni* LP1 fue cultivado en agar Müller-Hinton con 5% de sangre de cordero desfibrinada MHS (Biomedics, Tres Cantos, Madrid, España) e incubado bajo condiciones de microaerofilia (85% N₂, 10% CO₂, 5% O₂) utilizando un incubador de atmósfera variable (VAIN) modelo MACS-VA500 (Don Whitley Scientific, Shipley, Reino Unido) durante 48 h a 38°C. Se seleccionaron colonias aisladas que

30

fueron inoculadas en 50 ml de Brucella Broth (BB) (Bencton Dickinson and Company, Le Pont de Claix, Francia) e incubadas por 24 h en condiciones de microaerofilia y en agitación (240 rpm) por 24 h a 38°C. Se realizó una dilución 1/10 de estos cultivos en BB fresco y se incubó en las condiciones descritas anteriormente. Posteriormente, se realizó una dilución 1/100 de los cultivos en BB fresco. Estos últimos cultivos constituyeron el inóculo bacteriano utilizado para los diferentes ensayos.

35

Los compuestos fenólicos fueron agregados al inóculo bacteriano lavado y resuspendido en PBS (pH 7) con 5% v/v de etanol, para obtener una concentración final de 1, 10, 100 ó 1000 mg/L. Se incubó durante 10 minutos en agitación en VAIN, se realizaron diluciones seriadas y se sembró en agar MHS.

40

Para valorar el efecto de los compuestos fenólicos mayoritarios del vino sobre la viabilidad de *C. jejuni* LP1 a diferentes concentraciones, entre 0 y 1000 mg/L (Tabla 2), ha de hacerse un estudio de crecimiento frente a los compuestos.

45

El efecto de compuestos fenólicos procedentes del vino sobre la viabilidad de *C. jejuni* LP1 a diferentes concentraciones, entre 0 y 1000 mg/L se resume en la Tabla 2.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 334 740 B1

TABLA 2

*Efecto de diferentes compuestos fenólicos presentes en el vino sobre la viabilidad de *C. jejuni* LP1 empleando concentraciones de 1, 10, 100 y 1000 mg/L para n=4 (+ Denota una diferencia significativa con respecto al control)*

	Concentración (mg/L)			
	1	10	100	1000
5				
10	-	-	+	+
	-	+	+	+
15	-	+	+	+
	+	+	+	+
20	-	-	-	-
	-	+	+	+
25	-	-	+	+
	-	-	+	+
30	-	+	+	+
	-	-	-	-

35 *C. jejuni* LP1 fue inhibido por todos los compuestos fenólicos de manera proporcional a la concentración empleada, a excepción de la catequina y la quercitina, que no tuvieron efecto sobre la viabilidad del patógeno.

El compuesto que afectó de manera más significativa la viabilidad de *C. jejuni* LP1 fue el ácido p-hidroxibenzóico.

40 La epicatequina, el ácido sinápico, el ácido vanílico y el ácido caféico resultaron efectivos contra *C. jejuni* LP1 hasta concentraciones de 10 mg/L.

El ácido ferúlico, el tryptophol y el ácido p-cumárico afectaron significativamente la viabilidad de *C. jejuni* LP1 aunque a concentraciones que no se alcanzan normalmente en vinos (mayores a 100 mg/L).

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

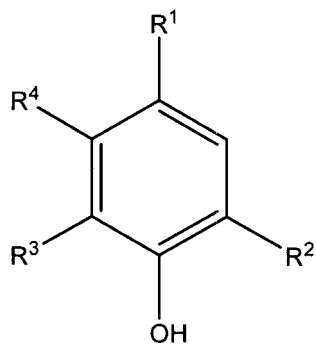
1. Uso del compuesto de fórmula general (I)

5

10

15

20



(I)

o cualquiera de sus sales, como agente antibacteriano contra *Campylobacter jejuni*, donde:

25

R¹ es un radical que se selecciona del grupo que comprende hidrógeno (H), -COOH ó -CH=CH-COOH;

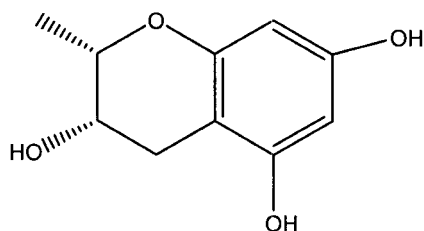
R² se un radical que se selecciona del grupo que comprende hidrógeno (H), -OCH₃ ó -OH.

30

R³ es hidrógeno (H) ó el grupo -OCH₃

R⁴ es hidrógeno (H) ó el grupo de fórmula (II):

35



(II)

40

45

2. Uso del compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ es -COOH y R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

3. Uso del compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ es -COOH, R² es -OCH₃ y R³ y R⁴ son hidrógeno.

50

4. Uso del compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ es -CH=CH-COOH y R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

5. Uso del compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ es -CH=CH-COOH, R² es -OH y R³ y R⁴ son hidrógeno.

55

6. Uso del compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ es -CH=CH-COOH, R² y R³ son -OCH₃ y R⁴ es hidrógeno.

7. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ es -CH=CH-COOH, R² es -OCH₃ y R³ y R⁴ son hidrógeno.

60

8. Uso del compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ y R³ son hidrógeno, R² es -OH y R⁴ es el grupo de fórmula (II).

9. Agente antibacteriano que comprende un compuesto de fórmula general (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, contra *Campylobacter jejuni*.

65

10. Uso del agente antibacteriano según la reivindicación 9, para la conservación de alimentos.

ES 2 334 740 B1

11. Uso del agente antibacteriano según la reivindicación 9, como suplemento alimenticio para animales.

12. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la elaboración de un medicamento para prevenir o tratar enfermedades causadas por *Campylobacter jejuni*.

13. Uso del compuesto según la reivindicación 12, donde las enfermedades causadas por *Campylobacter jejuni* se seleccionan de la lista que comprende gastritis, diarrea o úlcera.

14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 8.

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, que además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

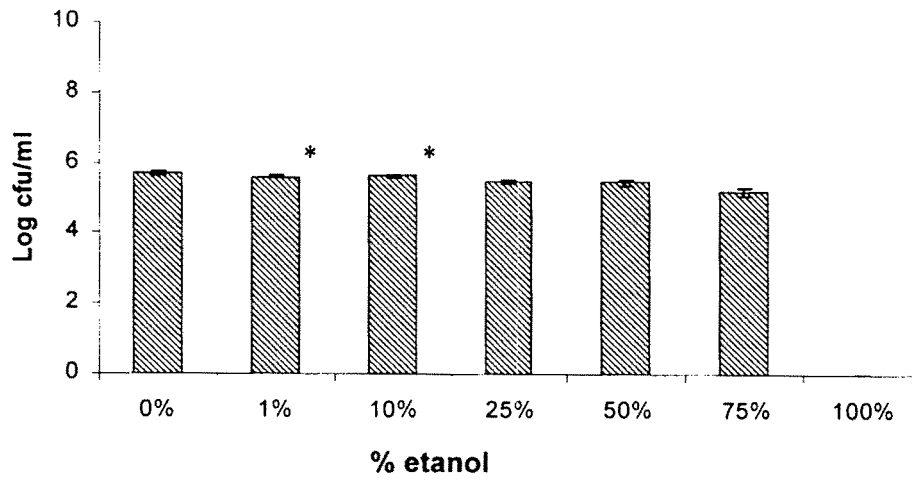


Fig. 1

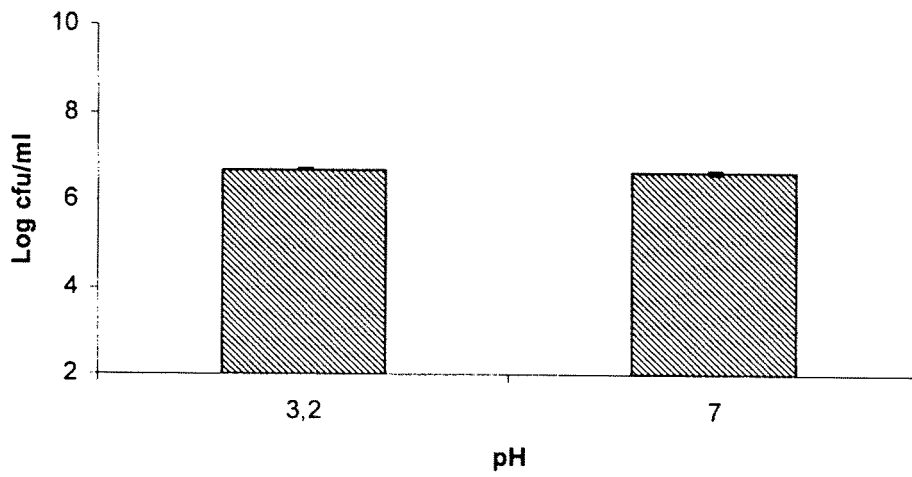


Fig. 2



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 334 740

② Nº de solicitud: 200801501

③ Fecha de presentación de la solicitud: 22.05.2008

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	FRIEDMAN, M. y col. Antibacterial activities of phenolic benzaldehydes and benzoic acids against <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , and <i>Salmonella enterica</i> . <i>Journal of Food Protection</i> . 2003, Vol. 66, N° 10, páginas 1811-1821, ISSN: 0362-028X. Todo el documento en especial, tabla 1, compuesto 32; página 1818, líneas 10-12.	1,9-15
A	Tabla 1, compuestos 13, 32, 49 y 69.	
A	RODRIGUEZ VAQUERO, M.J. y col. Antibacterial effect of phenolic compounds from different wines. <i>Food Control</i> . Febrero 2007, Vol. 18, N° 5, páginas 93-101, ISSN 0956-7135. Todo el documento.	1-15
A	RODRIGUEZ VAQUERO, M.J. y col. Influence of phenolic compounds from wines on the growth of <i>Listeria monocytogenes</i> . <i>Food Control</i> . Mayo 2007, Vol. 18, páginas 587-593, ISSN 0956-7135. Todo el documento.	1-15
A	PUUPPONEN-PIMIÄ, L. y col. Berry phenolics selectively inhibit the growth of intestinal pathogens. <i>Journal of Applied Microbiology</i> . 2005. N° 98, páginas 991-1000. Todo el documento.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

15.02.2010

Examinador

E. Albarrán Gómez

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A23L 3/3481 (2006.01)

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

A61K, A23L

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

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, HCAPLUS, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 15.02.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	2-8	SÍ
	Reivindicaciones	1, 9-15	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	2-8	SÍ
	Reivindicaciones	1, 9-15	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Journal of Food Protection	2003
D02	Food Control	Feb 2007
D03	Food Control	Mayo 2007
D04	Journal of Applied Microbiology	2005

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención tiene por objeto el uso de compuestos fenólicos de fórmula I como agentes antimicrobianos contra *Campylobacter jejuni*, para la conservación de alimentos o como suplemento alimenticio, o para la elaboración de medicamentos.

El documento D01 divulga un estudio sobre la actividad antibacteriana de 35 compuestos benzaldehidos y 30 compuestos benzocidos que poseen en el anillo bencénico 0, 1, 2 o 3 grupos hidroxilo y/o metoxilo, contra *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* y *Salmonella enterica*. Entre los compuestos estudiados en D01 se encuentra 3,4 -dihidroxibenzoico (compuesto 32, tabla 1) al que los autores consideran activo contra *Campylobacter jejuni* con un valor de actividad antimicrobiana, medida como el porcentaje de compuesto que causa la muerte al 50% de la población en 60 minutos en las condiciones definidas en el mismo artículo, de 0,11. En las condiciones de trabajo de este estudio se considera que un producto es inactivo cuando el valor de actividad antimicrobiana es menor de 0,67.

En consecuencia se considera que las reivindicaciones 1 y 9 a 15 de la solicitud carecen de novedad y actividad inventiva (Arts 6.1 y 8.1 LP 11/1986).

En el documento D01 también se evalúan compuestos como 4-hidroxibenzoico (compuesto 13, tabla 1), compuesto recogido en la reivindicación 2 de la solicitud, el compuesto 4-hidroxilo-3-metoxibenzoico (compuesto 49, tabla 1) correspondiente al ácido vanílico recogido en la reivindicación 3 de la solicitud y el compuesto 4-hidroxilo-3,5-dimetoxibenzoico (compuesto 69, tabla 1), englobado en la fórmula I de la solicitud. Los autores de este artículo consideran que estos 3 compuestos son inactivos frente a *Campylobacter jejuni*, con valores de actividad antibacteriana mayor de 0,67.

Los documentos D02 y D03 tienen por objeto un estudio de las propiedades antimicrobianas de compuestos fenólicos y polifenólicos de diferentes vinos contra distintas bacterias patógenas, como *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Flavobacterium*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* y *Listeria monocytogenes* pero no se incluye *Campylobacter jejuni*. Entre los compuestos estudiados se incluyen los ácidos vanílico y cafeico y el flavonoide catequina.

El documento D04 investiga el efecto de diferentes bayas como arándano, grosella...y sus extractos fenólicos contra diferentes patógenos intestinales. En este estudio no se incluye *Campylobacter jejuni*.

No se ha encontrado divulgado en el estado de la técnica el uso eficiente contra *Campylobacter jejuni* de los compuestos de fórmula I recogidos en las reivindicaciones 2 a 8 de la solicitud. En consecuencia se considera que las reivindicaciones 2 a 8 de la solicitud tienen novedad y actividad inventiva (Arts 6.1 y 8.1 LP 11/1986).