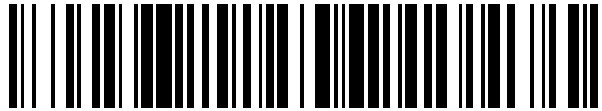


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 793**

51 Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2010 E 10722755 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2437783**

54 Título: **Tratamiento de Acinetobacter con oligómeros de alginato y antibióticos**

30 Prioridad:

03.06.2009 GB 0909557

07.08.2009 GB 0913829

14.10.2009 GB 0917995

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

13.02.2014

73 Titular/es:

ALGIPHARMA AS (100.0%)

Industriveien 33

1337 Sandvika, NO

72 Inventor/es:

ONSOYEN, EDVAR;

MYRVOLD, ROLF;

DESSEN, ARNE;

THOMAS, DAVID y

WALSH, TIMOTHY, RUTLAND

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 442 793 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de *Acinetobacter* con oligómeros de alginato y antibióticos

La presente invención se refiere al uso de oligómeros de alginato para potenciar o para mejorar la eficacia de un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, contra organismos de *Acinetobacter* y, en particular, la eficacia de un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, para inhibir el crecimiento de organismos de *Acinetobacter*. La invención se basa en la observación de una sinergia entre oligómeros de alginato y antibióticos contra *Acinetobacter* y, por consiguiente, proporciona oligómeros de alginato para su uso junto (o en combinación o en conjunción) con un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, para combatir la contaminación de *Acinetobacter* (es decir, colonización) de una localización, para combatir una población de organismos de *Acinetobacter* y, en particular, para el tratamiento de una infección por *Acinetobacter* en un sujeto.

Acinetobacter es un género de bacterias que son bacilos Gram-negativos no fermentativos estrictamente aerobios. Las especies de *Acinetobacter* están ampliamente distribuidas en la naturaleza y pueden sobrevivir durante largos periodos de tiempo sobre superficies húmedas o secas. Se considera que las especies de *Acinetobacter* no son patógenas para individuos sanos, pero cada vez resulta más evidente que las especies de *Acinetobacter* persisten en entornos hospitalarios durante un periodo de tiempo largo y que pueden ser responsables de infecciones nosocomiales en pacientes comprometidos. *Acinetobacter baumannii* es una causa frecuente de neumonía nosocomial, en especial de la neumonía asociada a ventiladores de aparición tardía, y puede provocar diversas otras infecciones, que incluyen infecciones de piel y de heridas, bacteremia y meningitis. También se ha asociado a *Acinetobacter lwoffii* con la meningitis. Otras especies, que incluyen *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter radioresistens*, *Acinetobacter tandoii*, *Acinetobacter tjernbergiae*, *Acinetobacter townneri*, o *Acinetobacter ursingii* también se han asociado a infecciones. De interés particular es la prevalencia de infecciones de *Acinetobacter baumannii* en militares estadounidenses destinados a Oriente Medio, por ejemplo, Iraq.

El hecho de que muchas cepas de *Acinetobacter* parecen ser resistentes a múltiples fármacos es un problema, lo cual hace que sea difícil combatir las infecciones y la contaminación por *Acinetobacter*. La resistencia a múltiples fármacos ("multidrug resistance", MDR) en bacterias describe la situación en la que una bacteria es resistente al menos a tres clases de fármacos, específicamente en el contexto de bacterias, al menos a tres clases de agentes antimicrobianos (o, más específicamente, antibacterianos), y en particular, en el contexto de la presente invención, al menos a tres clases de antibióticos. Los antibióticos en una clase no están relacionados desde el punto de vista funcional, desde el punto de vista estructural o ambos, con los antibióticos en una clase diferente. Así, la MDR en bacterias a menudo se denomina resistencia a múltiples fármacos antibacterianos o resistencia a múltiples antibióticos. En la técnica y en la presente se emplean las expresiones de modo intercambiable. Las bacterias que muestran fenotipos de resistencia a múltiples fármacos (fenotipos de resistencia a múltiples fármacos antibacterianos/antibióticos) se denominan bacterias MDR (o, a veces, bacterias MAR). De nuevo, en la técnica y en la presente se emplean las expresiones de modo intercambiable.

Sin embargo, las infecciones por *Acinetobacter* pueden provocar un problema incluso si el organismo no es MDR. Así, hay una necesidad urgente por desarrollar tratamientos seguros y eficaces para infecciones y contaminación por *Acinetobacter*, que incluyen las provocadas por *Acinetobacter* MDR.

Los alginatos son polímeros lineales de ácido β -D-manurónico con enlace (1-4) (M) y/o su epímero C-5 ácido α -L-gulurónico (G). La estructura principal de los alginatos puede variar en gran medida. Los restos M y G puede organizarse como bloques homopoliméricos de restos M o G contiguos, como bloques de restos M y G alternantes, y pueden encontrarse restos M o G individuales espaciados en estas estructuras de bloques. Una molécula de alginato puede comprender algunas o todas estas estructuras, y dichas estructuras pueden no estar distribuidas de modo uniforme a través del polímero. En el extremo, existe un homopolímero de ácido gulurónico (poliguluronato) o un homopolímero de ácido manurónico (polimanuronato).

Los alginatos han sido aislado a partir de algas pardas marinas (por ejemplo, ciertas especies de *Durvillea*, *Lessonia* y *Laminaria*), y de bacterias, tales como *Pseudomonas aeruginosa* y *Azotobacter vinelandii*. Otras *pseudomonas* (por ejemplo, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, y *Pseudomonas mendocina*) conservan la capacidad genética para producir alginatos, pero en la naturaleza no producen niveles detectables de alginatos. Mediante mutación, estas *pseudomonas* no productoras pueden inducirse para que produzcan de modo estable grandes cantidades de alginato.

El alginato se sintetiza como polimanuronato, y los restos G se forman mediante la acción de epimerasas (de modo específico, C-5 epimerasas) sobre los restos M en el polímero. En el caso de los alginatos extraídos de algas, los restos G se organizan predominantemente como bloques de G, porque las enzimas implicadas en la biosíntesis del alginato en algas introducen preferentemente G junto a otro G, convirtiendo así tramos de restos M en bloques de G. La elucidación de estos sistemas biosintéticos ha permitido la producción de alginatos con estructuras primarias específicas (documento WO 94/09124, Gimmestad, M. et al., *Journal of Bacteriology*, 2003, vol. 185(12), 3515-3523, y documento WO 2004/011628).

Los alginatos generalmente se aíslan de fuentes naturales en forma de polímeros grandes de alto peso molecular (por ejemplo, un peso molecular medio en el intervalo de 300.000 a 500.000 Daltons). Sin embargo, se sabe que estos polímeros de alginato grandes pueden ser degradados, por ejemplo, mediante una hidrólisis química o enzimática para producir estructuras de alginatos de menor peso molecular. Los alginatos que se emplean en la industria generalmente tienen un peso molecular medio en el intervalo de 100.000 a 300.000 Daltons (estos alginatos se siguen considerando polímeros grandes), aunque en productos farmacéuticos se han utilizado alginatos con un peso molecular medio de aproximadamente 35.000 Daltons.

Ahora se ha descubierto que los oligómeros de alginatos pueden potenciar en gran medida el efecto de los antibióticos, incluyendo, en particular, los antibióticos macrólidos, pero también antibióticos en otras clases, contra organismos de *Acinetobacter* y, así, el uso de oligómeros de alginato junto con antibióticos, por ejemplo, antibióticos macrólidos, constituye un tratamiento muy eficaz de la contaminación y las infecciones por *Acinetobacter*. Los oligómeros de alginatos parecen ser particularmente eficaces para potenciar el efecto de los antibióticos contra bacterias del género *Acinetobacter*. En otras palabras, en el caso de este género bacteriano particular, los oligómeros de alginato parecen demostrar una sorprendente acción sinérgica con los antibióticos. El efecto de potenciar la acción antibiótica es particularmente pronunciado para este género.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la invención proporciona un método para mejorar la eficacia de un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido y, en particular, la eficacia de un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, para inhibir el crecimiento y/o la viabilidad de *Acinetobacter* (expresado de modo más preciso, de organismos de *Acinetobacter*) o, como alternativa, *Acinetobacter* sp. (que incluye la inhibición del crecimiento de una población de *Acinetobacter*, así como el crecimiento de un único organismo de *Acinetobacter*), comprendiendo dicho método la utilización de dicho antibiótico junto (o en combinación o en conjunción) con un oligómero de alginato.

Más en concreto, la etapa de utilización puede comprender poner en contacto los organismos de *Acinetobacter* con un oligómero de alginato al mismo tiempo, o sustancialmente al mismo tiempo, o antes de poner en contacto los organismos de *Acinetobacter* con un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, en una cantidad eficaz para mejorar la eficacia de un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, y en particular, la eficacia de un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, para inhibir el crecimiento de organismos de *Acinetobacter*. En particular, la etapa de poner en contacto el organismo de *Acinetobacter* con el oligómero de alginato puede incluir administrar el oligómero de alginato a un sujeto, y en particular, a un sujeto que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un sujeto infectado, que se sospecha que está infectado, o que está en riesgo de infección por *Acinetobacter* (o expresado de modo más preciso, con un organismo de *Acinetobacter*)).

Así, la invención proporciona un oligómero de alginato para su uso junto (o en combinación o en conjunción) con al menos un antibiótico para tratar un sujeto infectado, que se sospecha que está infectado, o que está en riesgo de infección por *Acinetobacter* (o expresado de modo más preciso, con un organismo de *Acinetobacter*).

Este aspecto de la invención también proporciona un método para tratar un sujeto infectado, que se sospecha que está infectado, o que está en riesgo de infección por *Acinetobacter*, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un antibiótico a dicho sujeto junto con una cantidad eficaz de un oligómero de alginato.

El "uso junto con" significa, en concreto, que una cantidad farmacéuticamente eficaz del oligómero de alginato y una cantidad farmacéuticamente eficaz del antibiótico se administran de una manera que da como resultado que *Acinetobacter* (más en concreto, los organismos de *Acinetobacter*, o sus poblaciones) se ponga en contacto con un oligómero de alginato al mismo tiempo, o sustancialmente al mismo tiempo, o antes de ponerse en contacto con el antibiótico. Para lograr esto, puede utilizarse cualquier régimen de dosificación clínicamente aceptable. Los expertos en la técnica serán capaces de tomar en cuenta cualquier factor variable pertinente (por ejemplo, las vías de administración, la biodisponibilidad, y la farmacocinética del oligómero y del antibiótico que se está utilizando, el estado físico del sujeto, la localización de la bacteria, etc.) para diseñar un régimen de dosificación apropiado para un sujeto concreto. En una realización, una cantidad farmacéuticamente eficaz del oligómero de alginato se administra al mismo tiempo, o sustancialmente al mismo tiempo, o antes de administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del antibiótico. En otras realizaciones, el oligómero se administra por separado y después del antibiótico. Los expertos en la técnica podrán diseñar con facilidad el régimen de dosificación para maximizar la mejora en la eficacia del antibiótico contra organismos de *Acinetobacter*. También podrán seleccionar las combinaciones óptimas de los dos agentes activos dependiendo de la situación clínica concreta a la que se enfrentan.

El "uso junto con" no implica que los respectivos agentes estén presente en la misma formulación o composición y, por consiguiente, aunque se empleen, o se administren, al mismo tiempo, o sustancialmente al mismo tiempo, no es necesario (de hecho es muy probable que no lo estén) que el oligómero de alginato y el antibiótico estén presentes en la misma composición o formulación, sino que pueden ser administrados por separado. Así, el uso/la administración "por separado" incluye el uso/la administración al mismo tiempo, o sustancialmente al mismo tiempo, o en momentos diferentes, por ejemplo, secuencialmente, o en diferentes intervalos de tiempo según la dosificación o el régimen de utilización deseados.

La expresión "infectado por" (o "infectado con") se emplea en un sentido amplio en la presente para indicar que el sujeto puede comprender, o contener, o portar el organismo de Acinetobacter en cuestión, es decir, que el Acinetobacter puede estar simplemente presente en el sujeto o sobre el sujeto, y esto puede incluir cualquier sitio o localización en el cuerpo del sujeto o sobre el cuerpo del sujeto. No es necesario que la infección del sujeto se manifieste como una enfermedad clínica (es decir, que la infección produzca síntomas clínicos en el sujeto), aunque esto, por supuesto, está incluido. Un sujeto que se sospecha que está infectado, o que está en riesgo de una infección por un Acinetobacter puede ser un sujeto que haya sido expuesto al organismo o a un sujeto infectado por un Acinetobacter, o un sujeto que presente señales o síntomas clínicos de una infección por Acinetobacter (en el caso de una infección sospechada), o un sujeto que es susceptible a una infección por Acinetobacter, debida general (por ejemplo, debido al estado clínico del sujeto) o particularmente al Acinetobacter en cuestión.

Dicho de otro modo, la invención proporciona el uso de un oligómero de alginato para la fabricación de un medicamento para un uso junto con al menos un antibiótico para tratar un sujeto infectado, que se sospecha que está infectado, o que está en riesgo de infección por Acinetobacter (o con un organismo de Acinetobacter, o un Acinetobacter sp.).

El medicamento también puede comprender el antibiótico (o antibióticos). El medicamento puede estar en forma de una única composición o formulación que comprenda el oligómero de alginato y el antibiótico o antibióticos, o pueden prepararse y utilizarse composiciones o formulaciones distintas que contengan cada una el oligómero de alginato o el antibiótico o antibióticos, respectivamente.

Así, en un aspecto más particular, la presente invención proporciona el uso de un oligómero de alginato y al menos un antibiótico para la fabricación de un medicamento para su uso para tratar un sujeto infectado, que se sospecha que está infectado, o que está en riesgo de infección por Acinetobacter (o con un organismo de Acinetobacter, o un Acinetobacter sp.).

Tal como se indicó anteriormente, el antibiótico puede aplicarse o administrarse por separado del oligómero de alginato.

Así, en otro aspecto, la presente invención proporciona un producto que contiene un oligómero de alginato y un antibiótico (por ejemplo, uno o más antibióticos), como una preparación combinada para un uso separado, simultáneo o secuencial para tratar un sujeto infectado, que se sospecha que está infectado, o que está en riesgo de infección por Acinetobacter (o con un organismo de Acinetobacter, o un Acinetobacter sp.).

El antibiótico puede aplicarse o administrarse de modo simultáneo con el oligómero de alginato o de modo secuencial. Tal como se indicó anteriormente, en una realización, el antibiótico se administra al mismo tiempo, o sustancialmente al mismo tiempo, que el oligómero de alginato y, en otra realización, se administra después del oligómero de alginato. En otras realizaciones, el oligómero se administra por separado y después del antibiótico. Dentro de la alcance de "sustancialmente al mismo tiempo" se incluye la aplicación o la administración del antibiótico inmediatamente o casi inmediatamente antes o después del oligómero de alginato. La expresión "casi inmediatamente" puede entenderse que incluye la aplicación o la administración dentro de una hora de la aplicación o la administración previa, preferiblemente dentro de 30 minutos. Sin embargo, el antibiótico puede aplicarse o administrarse al menos 1 hora, al menos 3 horas, o al menos 6 horas o más después del oligómero de alginato. En estas realizaciones, el antibiótico puede aplicarse o administrarse con o sin otra aplicación del oligómero de alginato. El oligómero de alginato puede aplicarse o administrarse en una pluralidad de aplicaciones antes o con el antibiótico, que incluye, tal como se indicó anteriormente, una aplicación o una administración inmediatamente, o casi inmediatamente, después del antibiótico. En otras realizaciones, el antibiótico o antibióticos pueden aplicarse o administrarse, de modo conveniente, antes del oligómero de alginato, por ejemplo, al menos 1 hora, al menos 3 horas, al menos 6 horas antes del oligómero de alginato. En estas realizaciones, el oligómero de alginato puede aplicarse o administrarse con o sin otra aplicación del antibiótico. El antibiótico puede aplicarse o administrarse en una pluralidad de aplicaciones antes o con el oligómero de alginato, que incluye, tal como se indicó anteriormente, una aplicación o una administración inmediatamente, o casi inmediatamente, después del oligómero.

De modo conveniente, el antibiótico macrólido se aplica o se administra de modo simultáneo con el oligómero o casi inmediatamente antes o después del oligómero. Sin embargo, el antibiótico macrólido puede aplicarse o administrarse al menos 1 hora, al menos 3 horas, al menos 6 horas después del oligómero. En estas realizaciones, el antibiótico macrólido puede aplicarse o administrarse con o sin otra aplicación de un oligómero de alginato. El oligómero puede aplicarse o administrarse en una pluralidad de aplicaciones antes o con el antibiótico macrólido.

El antibiótico puede ser cualquier antibiótico. Las clases de antibióticos y sus constituyentes representativos incluyen, pero no se limitan a los aminoglicósidos (por ejemplo, amicacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina); los carbacefemos (por ejemplo, loracarbef); las cefalosporinas de 1ª generación (por ejemplo, cefadroxil, cefazolina, cefalexina); las cefalosporinas de 2ª generación (por ejemplo, cefaclor, cefamandol, cefalexina, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima); las cefalosporinas de 3ª generación (por ejemplo, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona); las cefalosporinas de 4ª generación (por ejemplo, cefepima); los macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, troleandomicina); las monobactamas (por ejemplo, aztreonam); las

penicilinas (por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, ticarcilina); los antibióticos polipeptídicos (por ejemplo, bacitracina, colistina, polimixina B); las quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina); las sulfonamidas (por ejemplo, mafenida, sulfacetamida, sulfametizol, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol); las tetraciclinas (por ejemplo, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina); las glicilciclinas (por ejemplo, tigeciclina); los carbapenemos (por ejemplo, imipenemo, meropenem, ertapenem, doripenemo, panipenemo/betamiprona, biapenemo, PZ-601); otros antibióticos incluyen cloranfenicol; clindamicina; etambutol; fosfomicina; isoniazid; linezolid; metronidazol; nitrofurantoína; pirazinamida; quinupristina/dalfopristina; rifampina; espectinomicina; y vancomicina.

En realizaciones preferidas de los métodos de la invención, el antibiótico utilizado es un antibiótico seleccionado de los macrólidos, las β -lactamas, que pueden incluir los carbapenemos y/o monobactamas y/o carbacefemos, las tetraciclinas, y las quinolonas. En otras realizaciones, las clases de antibióticos pueden incluir los aminoglicósidos y/o los antibióticos polipeptídicos. De modo más específico, en estas realizaciones, el antibiótico puede seleccionarse de los macrólidos, las monobactamas, los carbapenemos, los carbacefenos, las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, las tetraciclinas y las quinolonas y, opcionalmente, los aminoglicósidos y/o los antibióticos polipeptídicos. En realizaciones representativas más concretas, el antibiótico puede seleccionarse de los macrólidos, las β -lactamas, las tetraciclinas y las quinolonas, por ejemplo, macrólidos, monobactamas, carbapenemos, carbacefemos, cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, tetraciclinas y quinolonas. En realizaciones representativas más concretas, el antibiótico puede seleccionarse de los macrólidos, las β -lactamas, y las quinolonas, por ejemplo, macrólidos, monobactamas, carbapenemos, carbacefemos, cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, tetraciclinas y quinolonas. Por ejemplo, el antibiótico puede seleccionarse de amicacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina, carbomicina A, josamicina, quitasamicina, midecamicina, oleandomicina, espiramicina, tilosina, troleandomicina, aztreonamo, imipenemo, meropenemo, ertapenemo, doripenemo, panipenemo/betamiprona, biapenemo, PZ-601, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, bacitracina, colistina, polimixina B, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, y trovafloxacina. En particular, el antibiótico puede seleccionarse de ceftazidima, imipenemo/cilastatina, meropenemo, aztreonamo, oxitetraciclina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina y ciprofloxacina, y se prefiere particularmente que el antibiótico se seleccione de ceftazidima, imipenemo/cilastatina, meropenemo, aztreonamo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina y ciprofloxacina. Más preferiblemente, el antibiótico se selecciona de aztreonamo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina y ciprofloxacina. En otras realizaciones, el antibiótico utilizado no es tobramicina, amicacina y/o colistina. En otras realizaciones, el antibiótico utilizado no es un aminoglicósido o un antibiótico polipeptídico. En otras realizaciones, el antibiótico utilizado no es un antibiótico que tenga una carga positiva bajo las condiciones en las que se va a utilizar con el oligómero de alginato, por ejemplo, antibióticos con al menos 3, por ejemplo, al menos 4, 5, 6 o 7 grupos amino (-NH₂). Se prefieren particularmente los macrólidos, las β -lactamas, las tetraciclinas y las quinolonas, por ejemplo, macrólidos, monobactamas, carbapenemos, cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, tetraciclinas y quinolonas; por ejemplo, ceftazidima, imipenemo/cilastatina, meropenemo, aztreonamo, oxitetraciclina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina y ciprofloxacina.

En otras realizaciones preferidas, el antibiótico es un antibiótico macrólido, y puede seleccionarse de azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina, carbomicina A, josamicina, quitasamicina, midecamicina, oleandomicina, espiramicina, troleandomicina, tilosina. Preferiblemente, el antibiótico macrólido es un macrólido de azalida, preferiblemente azitromicina, o se selecciona de claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina o espiramicina.

Tal como se indicó anteriormente, los alginatos generalmente aparecen como polímeros con un peso molecular medio de al menos 35.000 Daltons, es decir, de aproximadamente 175 a 190 restos monoméricos, aunque generalmente muchos más, y un oligómero de alginato según la presente invención puede definirse como un material obtenido mediante fraccionamiento (es decir, reducción de tamaño) de un polímero de alginato, normalmente un alginato natural. Un oligómero de alginato puede considerarse que es un alginato con un peso molecular medio menor que 35.000 Daltons (es decir, menor que aproximadamente 190 o menor que aproximadamente 175 restos monoméricos), en particular un alginato con un peso molecular medio menor que 30.000 Daltons (es decir, menor que aproximadamente 175 o menor que aproximadamente 150 restos monoméricos), más en particular con un peso molecular medio menor que 25.000 o 20.000 Daltons (es decir, menor que aproximadamente 135 o 125 restos monoméricos, o menor que aproximadamente 110 o 100 restos monoméricos).

Desde un punto de vista alternativo, un oligómero en general comprende 2 o más unidades o restos, y un oligómero de alginato para su uso según la invención generalmente contendrá de 2 a 100 restos monoméricos, preferiblemente de 2 a 75, preferiblemente de 2 a 50, más preferiblemente de 2 a 40, de 2 a 35, o de 2 a 30 restos. Así, un oligómero de alginato para su uso según la invención generalmente tendrá un peso molecular medio de 350 a 20.000 Daltons, preferiblemente de 350 a 15.000 Daltons, preferiblemente de 350 a 10.000 Daltons, y más preferiblemente de 350 a

8000 Daltons, de 350 a 7000 Daltons, o de 350 a 6.000 Daltons.

Desde un punto de vista alternativo, un oligómero puede tener un grado de polimerización (DP), o un grado de polimerización numérico medio (DPn) de 2 a 100, preferiblemente de 2 a 75, preferiblemente de 2 a 50, más preferiblemente de 2 a 40, de 2 a 35, de 2 a 30, de 2 a 28, de 2 a 25, de 2 a 22, de 2 a 20, de 2 a 18, de 2 a 17, de 2 a 15, o de 2 a 12.

Otros intervalos representativos (del número de restos, del DP o del DPn) incluyen cualquiera de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 11 a cualquiera de 50, 45, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13 o 12.

Otros intervalos representativos (del número de restos, del DP o del DPn) incluyen cualquiera de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 a cualquiera de 50, 45, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17 o 16.

Otros intervalos representativos (del número de restos, del DP o del DPn) incluyen cualquiera de 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 a cualquiera de 50, 45, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20 o 19.

Un oligómero de alginato, tal como se indicó anteriormente, contiene (o comprende) restos o unidades de guluronato o ácido gulurónico (G) y/o manuronato o ácido manurónico (M). Un oligómero de alginato según la invención preferiblemente estará compuesto solo, o sustancialmente solo (es decir, consiste esencialmente en) restos uronato/ácido urónico, más en concreto solo, o sustancialmente solo restos G y/o M. Desde un punto de vista alternativo, en el oligómero de alginato para su uso en la presente invención, al menos 80%, más en concreto al menos 85%, 90%, 95% o 99% de los restos monoméricos pueden ser restos uronato/ácido urónico, o más en concreto, restos G y/o M. En otras palabras, preferiblemente el oligómero de alginato no comprende otros restos o unidades (por ejemplo, otros restos sacáricos, o más en concreto otros restos ácido urónico/uronato).

El oligómero de alginato preferiblemente es un oligómero lineal.

Más en concreto, en una realización preferida, al menos 30% de los restos monoméricos del oligómero de alginato son restos G (es decir, guluronato o ácido gulurónico). En otras palabras, el oligómero de alginato contendrá al menos 30% de restos guluronato (o ácido gulurónico). Así, unas realizaciones específicas incluyen oligómeros de alginato con (por ejemplo, que contienen) del 30% al 70% de restos G (guluronato), o del 70% al 100% de restos G (guluronato). Así, un oligómero de alginato representativo para su uso según la presente invención puede contener al menos 70% de restos G (es decir, al menos 70% de los restos monoméricos del oligómero de alginato serán restos G).

Preferiblemente, al menos 50% o 60%, más en concreto al menos 70% o 75%, aún más en concreto al menos 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o 99% de los restos monoméricos son guluronato. En una realización, el oligómero de alginato puede ser un oligoguluronato (es decir, un homooligómero de G, o 100% de G).

En otra realización preferida, los alginatos de la invención descritos anteriormente tienen una estructura primaria en la que la mayoría de los restos G están en los denominados bloques de G. Preferiblemente, al menos 50%, más preferiblemente al menos 70% o 75%, y lo más preferiblemente al menos 80, 85, 90, 92 o 95% de los restos G están en los bloques de G. Un bloque de G es una secuencia contigua de al menos dos restos G, preferiblemente al menos 3 restos G contiguos, más preferiblemente al menos 4 o 5 restos G contiguos, lo más preferiblemente al menos 7 restos G contiguos.

En particular, al menos 90% de los restos G están enlazados 1-4 a otro resto G. Más en concreto, al menos 95%, más preferiblemente al menos 98%, y lo más preferiblemente al menos 99% de los restos G del alginato están enlazados 1-4 a otro resto G.

El oligómero de alginato para su uso en la invención es preferiblemente un 3- a 35-mero, más preferiblemente un 3- a 28-mero, en particular un 4- a 25-mero, en especial un 6- a 22-mero, en particular un 8- a 20-mer, en especial un 10- a 15-mero, por ejemplo, que tiene un peso molecular en el intervalo de 350 a 6400 Daltons, o de 350 a 6000 Daltons, preferiblemente de 550 a 5500 Daltons, preferiblemente de 750 a 5000 Daltons, y en especial de 750 a 4500 Daltons, o de 2000 a 3000 Daltons. Otros oligómeros de alginato representativos incluyen, tal como se mencionó anteriormente, oligómeros con 7, 8, 9, 10, 11 o 12 a 50, 45, 40, 35, 28, 25, 22 o 20 restos.

Puede ser un único compuesto o puede ser una mezcla de compuestos, por ejemplo, de un intervalo de grados de polimerización. Tal como se indicó anteriormente, los restos monoméricos en el oligómero de alginato pueden ser iguales o diferentes y no es necesario que porten grupos con carga eléctrica, aunque se prefiere que la mayoría (por ejemplo, al menos 60%, preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 90%) sí los tengan. Se prefiere que una mayoría sustancial, por ejemplo, al menos 80%, más preferiblemente al menos 90% de los grupos cargados tengan la misma polaridad. En el oligómero de alginato, la proporción de grupos hidroxilo a grupos cargados es preferiblemente al menos 2:1, más en especial al menos 3:1.

El oligómero de alginato de la invención puede tener un grado de polimerización (DP) o un grado de polimerización numérico medio (DPn) de 3-28, 4-25, 6-22, 8- 20 o 10-15, o de 5 a 18, o de 7 a 15, o de 8 a 12, en especial 10.

El oligómero de alginato de la invención puede tener un grado de polimerización (DP) o un grado de polimerización numérico medio (DPn) de 8-50, 8-40, 8-35, 8- 30, 8-28, 8-25, 8-22, 8-20, 8-18, 8-16 o 8-14.

- 5 El oligómero de alginato de la invención puede tener un grado de polimerización (DP) o un grado de polimerización numérico medio (DPn) de 9-50, 9-40, 9-35, 9- 30, 9-28, 9-25, 9-22, 9-20, 9-18, 9-16 o 9-14.

El oligómero de alginato de la invención puede tener un grado de polimerización (DP) o un grado de polimerización numérico medio (DPn) de 10-50, 10-40, 10-35, 10-30, 10-28, 10-25, 10-22, 10-20, 10-18, 10-16 o 10-14.

- 10 El oligómero de alginato de la invención puede tener un grado de polimerización (DP) o un grado de polimerización numérico medio (DPn) de 12-50, 12-40, 12-35, 12-30, 12-28, 12-25, 12-22, 12-20, 12-18, 12-16 o 12-14.

El oligómero de alginato de la invención puede tener un grado de polimerización (DP) o un grado de polimerización numérico medio (DPn) de 15-50, 15-40, 15-35, 15-30, 15-28, 15-25, 15-22, 15-20, 15-18 o 15-16.

El oligómero de alginato de la invención puede tener un grado de polimerización (DP) o un grado de polimerización numérico medio (DPn) de 18-50, 18-40, 18-35, 18-30, 18-28, 18-25, 18-22 o 18-20.

- 15 Preferiblemente, el oligómero de alginato de la invención está exento sustancialmente, preferiblemente exento sustancialmente, de oligómeros de alginato que tengan un grado de polimerización fuera de los intervalos descritos en la presente. Esto puede expresarse en términos de la distribución del peso molecular del oligómero de alginato de la invención, por ejemplo, el porcentaje de cada mol del oligómero de alginato que se está utilizando según la invención que tenga un DP fuera del intervalo pertinente.

- 20 La distribución del peso molecular es preferiblemente de tal modo que no más del 10%, preferiblemente no más del 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1% molar tenga un DP de un número tres, dos o uno mayor que el límite superior pertinente para el DPn. De forma similar, se prefiere que no más del 10%, preferiblemente no más del 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1% molar tenga un DP menor que un número tres, dos o uno menor que el límite inferior pertinente para DPn.

- 25 Los oligómeros de alginato adecuados se describen en WO2007/039754, WO2007/039760, WO 2008/125828, y PCT/GB2008/003607, cuyas descripciones se incorporan explícitamente como referencia en la presente en su totalidad.

Los oligómeros de alginato adecuados representativos tienen un DPn en el intervalo de 5 a 30, una fracción de guluronato/galacturonato (FG) de al menos 0,80, una fracción de manuronato (FM) no mayor que 0,20, y tienen al menos 95% molar con de DP no mayor que 25.

- 30 Otros oligómeros de alginato adecuados tienen un grado de polimerización numérico medio en el intervalo de 7 a 15 (preferiblemente de 8 a 12), una fracción de guluronato/galacturonato (FG) de al menos 0,85, (preferiblemente al menos 0,90), una fracción de manuronato (FM) no mayor que 0,15 (preferiblemente no mayor que 0,10), y tienen al menos 95% molar con un grado de polimerización menor que 17 (preferiblemente menor que 14).

- 35 Otros oligómeros de alginato adecuados tienen un grado de polimerización numérico medio en el intervalo de 5 a 18 (en especial de 7 a 15), una fracción de guluronato/galacturonato (FG) de al menos 0,80 (preferiblemente al menos 0,85, en especial al menos 0,92), una fracción de manuronato (FM) no mayor que 0,20 (preferiblemente no mayor que 0,15, en especial no mayor que 0,08), y tienen al menos 95% molar con un grado de polimerización menor que 20 (preferiblemente menor que 17).

- 40 Otros oligómeros de alginato adecuados tienen un grado de polimerización numérico medio en el intervalo de 5 a 18, una fracción de guluronato/galacturonato (FG) de al menos 0,92, una fracción de manuronato (FM) no mayor que 0,08, y tienen al menos 95% molar con un grado de polimerización menor que 20.

- 45 Otros oligómeros de alginato adecuados tienen un grado de polimerización numérico medio en el intervalo de 5 a 18 (preferiblemente de 7 a 15, más preferiblemente de 8 a 12, en especial de aproximadamente 10), una fracción de guluronato/galacturonato (FG) de al menos 0,80 (preferiblemente al menos 0,85, más preferiblemente de al menos 0,90, en especial al menos 0,92, más en especial de al menos 0,95), una fracción de manuronato (FM) no mayor que 0,20 (preferiblemente no mayor que 0,15, más preferiblemente no mayor que 0,10, en especial no mayor que 0,08, más en especial no mayor que 0,05), y tienen al menos 95% molar con un grado de polimerización menor que 20 (preferiblemente menor que 17, más preferiblemente menor que 14).

- 50 Otros oligómeros de alginato adecuados tienen un grado de polimerización numérico medio en el intervalo de 7 a 15 (preferiblemente de 8 a 12), una fracción de guluronato/galacturonato (FG) de al menos 0,92 (preferiblemente al menos 0,95), una fracción de manuronato (FM) no mayor que 0,08 (preferiblemente no mayor que 0,05), y tienen al

menos 95% molar con un grado de polimerización menor que 17 (preferiblemente menor que 14).

Otros oligómeros de alginato adecuados tienen un grado de polimerización numérico medio en el intervalo de 5 a 18, una fracción de guluronato/galacturonato (FG) de al menos 0,80, una fracción de manuronato (FM) no mayor que 0,20, y tienen al menos 95% molar con un grado de polimerización menor que 20.

- 5 Otros oligómeros de alginato adecuados tienen un grado de polimerización numérico medio en el intervalo de 7 a 15, una fracción de guluronato/galacturonato (FG) de al menos 0,85, una fracción de manuronato (FM) no mayor que 0,15, y tienen al menos 95% molar con un grado de polimerización menor que 17.

- 10 Otros oligómeros de alginato adecuados tienen un grado de polimerización numérico medio en el intervalo de 7 a 15, una fracción de guluronato/galacturonato (FG) de al menos 0,92, una fracción de manuronato (FM) no mayor que 0,08, y tienen al menos 95% molar con un grado de polimerización menor que 17.

- 15 Así, puede observarse que una clase concreta de oligómeros de alginato preferida según la presente invención son los oligómeros de alginato definidos como oligómeros "de alto contenido en G" o "de bloques de G", es decir, que tienen un alto contenido en restos G o bloques de G (por ejemplo, al menos 70% de los restos monoméricos son G, preferiblemente dispuestos en bloques de G). Sin embargo, también pueden utilizarse otros tipos de oligómeros de alginato, que incluyen, en concreto, oligómeros "de alto contenido en M" o "de bloques de M", o oligómeros de bloques de MG, según se describe más a fondo a continuación. Por consiguiente, los oligómeros de alginato con altas proporciones de un único tipo de monómero, y estando dichos monómeros de este tipo presentes predominantemente en secuencias contiguas de este tipo de monómeros, son los que representan los oligómeros particularmente preferidos, por ejemplo, oligómeros en los que al menos 70% de los restos monoméricos en el oligómero son restos G enlazados 1-4 a otro resto G, o más preferiblemente al menos 75%, y más preferiblemente al menos 80, 85, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% de los restos monoméricos del oligómero son restos G unidos 1-4 a otro resto G. Este enlace 1-4 de dos restos G puede expresarse, de modo alternativo, como una unidad de gulurónico unida a una unidad de gulurónico adyacente.

- 25 En otra realización, más del 50% de los restos monoméricos del oligómero de alginato pueden ser restos M (es decir, manuronato o ácido manurónico). En otras palabras, el oligómero de alginato contendrá más del 50% de restos manuronato (o ácido manurónico). Así, unas realizaciones específicas incluyen oligómeros de alginato con (por ejemplo, que contienen) del 50% al 70% de restos M (manuronato) o, por ejemplo, del 70% al 100% de restos M (manuronato). Otras realizaciones específicas también incluyen oligómeros que contienen del 71% al 85% de restos M, o del 85% al 100% de restos M. Así, un oligómero de alginato representativo para su uso según esta realización de la presente invención contendrá más del 70% de restos M (es decir, más del 70% de los restos monoméricos del oligómero de alginato serán restos M).

En otras realizaciones, al menos 50% o 60%, más en concreto al menos 70% o 75%, aún más en concreto 80, 85, 90, 95 o 99% de los restos monoméricos son manuronato. En una realización, el oligómero de alginato puede ser un oligomanuronato (es decir, un homooligómero de M, o 100% de M).

- 35 En otra realización, los alginatos de la invención descritos anteriormente tienen una estructura primaria en la que la mayoría de los restos M están en los denominados bloques de M. En esta realización, preferiblemente al menos 50%, más preferiblemente al menos 70% o 75%, y lo más preferiblemente al menos 80, 85, 90 o 95% de los restos M están en los bloques de M. Un bloque de M es una secuencia contigua de al menos dos restos M, preferiblemente al menos 3 restos M contiguos, más preferiblemente al menos 4 o 5 restos M contiguos, lo más preferiblemente al menos 7 restos M contiguos.

En particular, al menos 90% de los restos M están enlazados 1-4 a otro resto M. Más en concreto, al menos 95%, más preferiblemente al menos 98%, y lo más preferiblemente al menos 99% de los restos M del alginato están enlazados 1-4 a otro resto M.

- 45 Otros oligómeros preferidos son oligómeros de alginato en los que al menos 70% de los restos monoméricos en el oligómero son restos M enlazados 1-4 a otro resto M, o más preferiblemente al menos 75%, y lo más preferiblemente al menos 80, 85, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% de los restos monoméricos del oligómero son restos M enlazados 1-4 a otro resto M. El enlace 1-4 de dos restos M puede expresarse, de modo alternativo, como una unidad de manurónico unida a una unidad de manurónico adyacente.

- 50 En otra realización, los oligómeros de alginato de la invención comprenden una secuencia de restos M y G alternantes. Una secuencia de al menos tres, preferiblemente al menos cuatro restos M y G alternantes representa un bloque de MG. Preferiblemente, los oligómeros de alginato de la invención comprenden un bloque de MG. Expresado de modo más concreto, un bloque de MG es una secuencia de al menos tres restos contiguos que consisten en restos G y M, y en el que cada resto G no terminal (interno) en la secuencia contigua está enlazado 1-4 y 4-1 a un resto M, y cada resto M no terminal (interno) en la secuencia contigua está enlazado 1-4 y 4-1 a un resto G. Preferiblemente, el bloque de MG es de al menos 5 o 6 restos contiguos, más preferiblemente al menos 7 u 8

restos contiguos.

En otra realización, el uronato minoritario en el oligómero de alginato (es decir, manuronato o guluronato) se encuentra predominantemente en bloques de MG. En esta realización, preferiblemente al menos 50%, más preferiblemente al menos 70% o 75%, y lo más preferiblemente al menos 80, 85, 90 o 95% de los monómeros de uronato minoritario en el oligómero de alginato de bloques de MG están presentes en bloques de MG. En otra realización, el oligómero de alginato está dispuesto de modo que al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 99%, por ejemplo, 100% de los restos G y M en el oligómero están dispuestos en bloques de MG.

Aun en su sentido más amplio, la invención se extiende a realizaciones en las que al menos 1%, pero menos del 100% de los restos monoméricos del oligómero son restos G (es decir, guluronato o ácido gulurónico), más en concreto, y tal como se define más a fondo a continuación, al menos 30% de los restos monoméricos son restos G. Así, en su sentido más amplio, el oligómero de alginato que contiene bloques de MG puede contener al menos 1%, pero menos del 100% de restos guluronato (o ácido gulurónico), pero en general, el oligómero de alginato que contiene bloques de MG contendrá al menos 30% (o al menos 35, 40 o 45% o 50% de G), pero menos del 100% de G. Así, unas realizaciones específicas incluyen oligómeros de alginato que contienen bloques de MG con (por ejemplo, que contienen) del 1% al 30% de restos G (guluronato), del 30% al 70% de restos G (guluronato), o del 70% al 99% de restos G (guluronato). Así, un oligómero de alginato que contiene bloques de MG representativo para su uso según la presente invención puede contener más del 30%, pero menos del 70% de restos G (es decir, más del 30%, pero menos del 70% de los restos monoméricos del oligómero de alginato que contiene bloques de MG serán restos G).

Preferiblemente, más del 30%, más en concreto más del 35% o 40%, incluso más concretamente más del 45, 50, 55, 60 o 65%, pero en cada caso menos del 70% de los restos monoméricos del oligómero de alginato que contiene bloques de MG son guluronato. Como alternativa, menos del 70%, más preferiblemente menos del 65% o 60%, aún más preferiblemente menos del 55, 50, 45, 40 o 35%, pero en cada caso más del 30% de los restos monoméricos del oligómero de alginato que contiene bloques de MG son guluronato. Puede elegirse cualquier intervalo formado por cualquier combinación de estos valores. Así, por ejemplo, el oligómero de alginato que contiene bloques de MG puede tener, por ejemplo, entre 35% y 65%, entre 40% y 60%, o entre 45% y 55% de restos G.

En otra realización, el oligómero de alginato que contiene bloques de MG puede tener cantidades aproximadamente iguales de restos G y M (por ejemplo, una proporciones entre 65% de G/35% de M y 35% de G/65% de M, por ejemplo, entre 60% de G/40% de M y 40% de G/60% de M, entre 55% de G/45% de M y 45% de G/55% de M, entre 53% de G/47% de M y 47% de G/53% de M, entre 51% de G/49% de M y 49% de G/51% de M, por ejemplo, aproximadamente 50% de G y aproximadamente 50% de M), y estos restos están dispuestos predominante, preferible, enteramente o tan completamente como sea posible en un patrón de MG alternante (por ejemplo, al menos 50% o al menos 60, 70, 80, 85, 90 o 95% o 100% de los restos M y G están en una secuencia MG alternante).

En ciertas realizaciones, los restos ácido urónico terminales de los oligómeros de la invención no tienen un doble enlace, en especial un doble enlace situado entre el átomo C4 y C5. Estos oligómeros pueden describirse como que tienen restos ácidos urónico terminales saturados. Los expertos en la técnica serán capaces de preparar oligómeros con restos ácido urónico terminales saturados sin carga excesiva. Esto puede lograrse a través del uso de técnicas de producción que produzcan dichos oligómeros, o convirtiendo (saturando) oligómeros producidos mediante procesos que producen oligómeros con restos ácido urónico terminales insaturados.

El oligómero de alginato generalmente porta una carga y, así, los contraiones para el oligómero de alginato pueden ser cualquier ion físicamente tolerable, en especial los que se emplean habitualmente para sustancias fármaco cargadas, por ejemplo, sodio, potasio, amonio, cloruro, mesilato, meglumina, etc. También pueden utilizarse iones que estimulan la gelificación del alginato, por ejemplo, iones de metales del grupo 2.

Aunque el oligómero de alginato puede ser un material sintético generado a partir de la polimerización de un número apropiado de restos guluronato y manuronato, los oligómeros de alginato para su uso en la invención pueden obtenerse, producirse o derivarse, de modo conveniente, de fuentes naturales, tales como las mencionadas anteriormente, concretamente materiales de fuentes de alginato naturales.

La ruptura de polisacáridos a oligosacáridos para producir el oligómero de alginato que puede utilizarse según la presente invención puede realizarse utilizando técnicas de lisis de polisacáridos convencionales, tales como una digestión enzimática y una hidrólisis ácida. En una realización preferida, se emplea la hidrólisis ácida para preparar los oligómeros de alginato de la invención. En otras realizaciones, la digestión enzimática se emplea con una o más etapas de procesamiento adicionales para saturar los ácidos urónicos terminales en los oligómeros. Después, los oligómeros pueden separarse de los productos de la degradación del polisacárido de modo cromatográfico utilizando una resina de intercambio iónico o mediante precipitación fraccionada o solubilización o filtración. Los documentos US 6.121.441 y WO 2008/125828, que se incorporan explícitamente como referencia en la presente en su totalidad, describen un proceso adecuado para preparar los oligómeros de alginato para su uso en la invención. Una mayor

información y un análisis puede encontrarse, por ejemplo, en "Handbooks of Hydrocolloids", ed. Phillips y Williams, CRC, Boca Ratón, Florida, EEUU, 2000, incorporándose dicho manual explícitamente como referencia en la presente en su totalidad.

5 Los oligómeros de alginato también pueden modificarse de modo químico, lo cual incluye, pero no se limita a una modificación para añadir grupos cargados (tales como glicanos carboxilados o carboximetilados), y oligómeros de alginato modificados para alterar la flexibilidad (por ejemplo, mediante oxidación con peryodato).

10 Los oligómeros de alginato (por ejemplo, ácidos oligogulurónicos) adecuados para su uso según la invención pueden ser producidos de modo conveniente mediante hidrólisis ácida del ácido algínico procedente, pero sin limitación, de *Laminaria hyperbora* y *Lessonia nigrescens*, una disolución a un pH neutro, la adición de ácido mineral para reducir el pH hasta 3,4 para precipitar el oligómero de alginato (ácido oligogulurónico), un lavado con un ácido débil, una resuspensión a pH neutro y una liofilización.

Los alginatos para la producción de oligómeros de alginato de la invención también pueden obtenerse directamente de fuentes bacterianas adecuadas, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa* o *Azotobacter vinelandii*.

15 En realizaciones en las que se requieran oligómeros de alginato que tengan unas estructuras primarias en las que la mayoría de los restos G estén dispuestos en bloques de G, en lugar de restos individuales, se espera que las fuentes algales sean las más adecuadas, debido al hecho de que los alginatos producidos en estos organismos tienden a tener estas estructuras. Las fuentes bacterianas pueden ser más adecuadas para obtener oligómeros de alginato de diferentes estructuras.

20 El aparato molecular implicado en la biosíntesis de alginatos en *Pseudomonas fluorescens* y *Azotobacter vinelandii* ha sido clonado y caracterizado (documento WO 94/09124; Ertesvag, H., et al., *Metabolic Engineering*, 1999, vol. 1, 262-269; documento WO 2004/011628; Gimmestad, M., et al. (supra); Remminghorst y Rehm, *Biotechnology Letters*, 2006, vol. 28, 1701-1712; Gimmestad, M. et al., *Journal of Bacteriology*, 2006, vol. 188(15), 5551-5560), y pueden obtenerse con facilidad alginatos con estructuras primarias a medida manipulando estos sistemas.

25 El contenido en G de los alginatos (por ejemplo, un material de fuente algal) puede aumentarse mediante epimerización, por ejemplo, con manuronano C-5 epimerasas de *A. vinelandii* u otras enzimas epimerasas. Así, por ejemplo, la epimerización in vitro puede realizarse con epimerasas aisladas de *Pseudomonas* o *Azotobacter*, por ejemplo, AlgG de *Pseudomonas fluorescens* o *Azotobacter vinelandii*, o las enzimas AlgE (AlgE1 a AlgE7) de *Azotobacter vinelandii*. El uso de epimerasas de otros organismos que tengan la capacidad de producir alginato, en particular algas, también se contempla específicamente. La epimerización in vitro de alginatos con bajo contenido en G con epimerasas AlgE de *Azotobacter vinelandii* se describe en detalle en Ertesvag et al. (supra), y Strugala et al. (*Gums and Stabilisers for the Food Industry*, 2004, 12, *The Royal Society of Chemistry*, 84-94).

30 Para obtener oligómeros de alginato o alginatos que contengan bloques de G, se prefiere la epimerización con una o más epimerasas AlgE de *Azotobacter vinelandii* distintas de AlgE4, puesto que estas enzimas son capaces de producir estructuras de bloques de G. Por otra parte, la epimerasa AlgE4 puede utilizarse para crear oligómeros de alginato o alginatos con tramos alternantes de secuencia M/G o estructuras primarias que contengan un único resto G, puesto que se ha descubierto que esta enzima parece epimerizar preferentemente restos M individuales para producir restos G individuales enlazados a restos M, en lugar de producir bloques de G. Pueden obtenerse estructuras primarias concretas utilizando diferentes combinaciones de estas enzimas.

35 También se contemplan específicamente para su uso las versiones mutadas de estas enzimas u homólogos a partir de otros organismos. El documento WO 94/09124 describe enzimas de manuronano C-5 epimerasas (enzimas AlgE) recombinantes o modificadas, por ejemplo, codificadas por secuencias de epimerasa, en las que las secuencias de ADN que codifican los diferentes dominios o módulos de las epimerasas han sido reordenadas o delecionadas y recombinadas. Como alternativa, pueden utilizarse mutantes de enzimas epimerasas naturales (AlgG o AlgE) obtenidas, por ejemplo, mediante mutagénesis específica dirigida a sitio o aleatoria de los genes AlgG o AlgE.

40 Una estrategia diferente es crear organismos de *Pseudomonas* y *Azotobacter* que estén mutados en algunos o todos sus genes de epimerasas de tal forma que estos mutantes producen alginatos con la estructura requerida para la posterior producción de oligómeros de alginato, o incluso oligómeros de alginato con la estructura y el tamaño (o peso molecular) requeridos. La generación de una serie de organismos de *Pseudomonas fluorescens* con genes AlgG mutados se describe en detalle en el documento WO 2004/011628, y en Gimmestad, M., et al., 2003 (supra). La generación de una serie de organismos de *Azotobacter vinelandii* con genes AlgE mutados se describe en Gimmestad, M., et al., 2006 (supra). Los expertos en la técnica pueden utilizar estas indicaciones para producir nuevos mutantes que pueden utilizarse para generar los oligómeros de alginato de la invención sin carga excesiva.

45 Otra estrategia es delecionar o inactivar los genes de epimerasas endógenos de un organismo de *Azotobacter* o *Pseudomonas* y después introducir uno o más genes de epimerasas exógenos, que pueden o no estar mutados (es decir, pueden ser de tipo salvaje o modificados) y cuya expresión puede controlarse, por ejemplo, mediante el uso de promotores inducibles u otros "promotores controlables". Mediante la selección de las combinaciones apropiadas de genes pueden producirse alginatos con una estructura primaria predeterminada.

Otra estrategia sería introducir una parte o toda la maquinaria de biosíntesis de alginatos de *Azotobacter* y/o *Pseudomonas* en un organismo que no produce alginatos (por ejemplo, *E. coli*) e inducir la producción de alginatos a partir de estos organismos genéticamente modificados.

5 Cuando se emplean estos sistemas basados en cultivos, la estructura primaria de los productos de alginato o de oligómeros de alginato puede verse influida por las condiciones del cultivo. Dentro de las capacidades de los expertos en la técnica está ajustar los parámetros del cultivo, tales como temperatura, osmolaridad, niveles/fuentes de nutrientes y parámetros atmosféricos, para manipular la estructura primaria de los alginatos producidos por un organismo concreto.

10 Las referencias a "restos de G/G" y "restos de M/M" o al ácido gulurónico o al ácido manurónico, o al guluronato o al manurato deben interpretarse de modo intercambiable a las referencias al ácido gulurónico/guluronato y ácido manurónico/manuronato (específicamente ácido α -L-gulurónico/guluronato y ácido β -D-manurónico/manuronato), y también incluyen sus derivados en los que uno o más grupos o cadenas laterales disponibles han sido modificados sin producir una actividad (por ejemplo, una actividad potenciadora o sinérgica del efecto antibiótico) que sea sustancialmente menor que la del oligómero no modificado. Los grupos modificadores de sacáridos habituales
15 incluyen grupos acetilo, sulfato, amino, desoxi, alcohol, aldehído, cetona, éster y anhídrido. Los oligómeros de alginato también pueden ser químicamente modificados para añadir grupos cargados (tales como glicanos carboxilados o carboximetilados), y para alterar la flexibilidad (por ejemplo, mediante oxidación de peryodato). Los expertos en la técnica conocerán otras modificaciones químicas que puedan realizarse en las subunidades de monosacárido de los oligosacáridos, y estas pueden aplicarse a los oligómeros de alginato de la invención.

20 El organismo de *Acinetobacter* puede pertenecer a cualquier especie de *Acinetobacter*, por ejemplo, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter baylyi*, *Acinetobacter bouvetii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter gernerii*, *Acinetobacter grimontii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter parvus*, *Acinetobacter radioresistens*, *Acinetobacter schindleri*, *Acinetobacter tandoii*, *Acinetobacter tjernbergiae*, *Acinetobacter townneri*, *Acinetobacter ursingii*. Preferiblemente es *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter radioresistens*,
25 *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter tandoii*, *Acinetobacter tjernbergiae*, *Acinetobacter townneri*, o *Acinetobacter ursingii*, más preferiblemente *Acinetobacter baumannii* y *Acinetobacter lwoffii*, lo más preferiblemente *Acinetobacter baumannii*.

30 Puede determinarse que el *Acinetobacter* es resistente a uno o más antibióticos con actividad contra bacterias Gram-negativas, por ejemplo, un antibiótico seleccionado de los macrólidos, las β -lactamas (que pueden incluir los carbapenemos, los carbacefemos y las monobactamas), las tetraciclinas, los antibióticos polipeptídicos y las quinolonas. En otras realizaciones, las clases pueden incluir los aminoglicósidos. En otras realizaciones, las clases pueden incluir los macrólidos, las β -lactamas y las quinolonas. Se advertirá que la invención puede dar como resultado la superación de la resistencia a una o más clases a las cuales sea resistente el *Acinetobacter*, pero esto
35 no implica necesariamente que se supere la resistencia a todas las clases de antibióticos a las cuales un *Acinetobacter* sea resistente. Así, por ejemplo, la resistencia a un macrólido y/o una β -lactama y/o una quinolona puede ser superada en una cepa MDR que también sea resistente a otros antibióticos, por ejemplo, aminoglicósidos.

Más específicamente, en estas realizaciones, el antibiótico puede seleccionarse de los macrólidos, las monobactamas, los carbapenemos, los carbacefenos, las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, las tetraciclinas y las quinolonas. En
40 realizaciones representativas más concretas, la bacteria puede ser resistente a un antibiótico seleccionado de los macrólidos, las β -lactamas, y las quinolonas, por ejemplo, un antibiótico seleccionado de macrólidos, monobactamas, carbapenemos, carbacefenos, cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, y quinolonas. En otras realizaciones, las clases de antibióticos listadas anteriormente también pueden incluir aminoglicósidos. Por ejemplo, el antibiótico puede seleccionarse de amicacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina, carbomicina A, josamicina, quitasamicina, midecamicina, oleandomicina, espiramicina, tilosina, troleandomicina, aztreonamo, imipenemo, meropenemo, ertapenemo, doripenemo, panipenemo/betamiprona, biapenemo, PZ-601, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, bacitracina, colistina, polimixina B,
50 ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, y/o trovafloxacina. En particular, el organismo de *Acinetobacter* puede ser resistente a uno o más antibióticos seleccionados de amicacin, tobramicina, ceftazidima, imipenemo/cilastatina, meropenemo, aztreonamo, oxitetraciclina, colistin, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina y ciprofloxacina, y se prefiere en particular que el organismo de *Acinetobacter* sea resistente a uno o más antibióticos
55 seleccionados de ceftazidima, imipenemo/cilastatina, meropenemo, aztreonamo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina y ciprofloxacina. Más preferiblemente, el organismo de *Acinetobacter* es resistente a uno o más antibióticos seleccionados de aztreonamo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina y ciprofloxacina.

60 "Resistente a un antibiótico" significa que la bacteria muestra una tolerancia sustancialmente mayor (una susceptibilidad reducida) a un antibiótico, comparado con una bacteria de referencia sensible al antibiótico o una

versión típica o de tipo salvaje de la bacteria. Aunque la resistencia puede ser adquirida o desarrollada (por ejemplo, mediante transferencia desde otra bacteria o mediante mutación; el término "adquirido", tal como se emplea en la presente, incluye cualquier medio o mecanismo mediante el cual surge la resistencia), también puede ser intrínseca (o innata) al organismo. Esta tolerancia sustancialmente mayor puede ser una disminución estadísticamente significativa en la susceptibilidad al antibiótico, según se mide, por ejemplo, en ensayos convencionales, tales como ensayos MIC. En algunos casos, una bacteria puede no verse afectada en absoluto por la exposición a un antibiótico. En este caso, la bacteria puede considerarse totalmente resistente a ese antibiótico.

Una bacteria de referencia representativa es la cepa Oxford de *Staphylococcus aureus* (NCTC 6571), aunque en la técnica se conocen muchas otras y están disponibles con facilidad. Las versiones típicas o de tipo salvaje de una bacteria pueden obtenerse con facilidad a partir de laboratorios y colecciones de cultivos por todo el mundo.

La susceptibilidad (y, a la inversa, la resistencia y la tolerancia) a un antibiótico puede medirse de cualquier forma conveniente, por ejemplo, con ensayos de susceptibilidad de dilución y/o ensayos de difusión en discos. Los expertos en la técnica apreciarán que el grado de diferencia en la tolerancia/susceptibilidad que sea suficiente para constituir resistencia variará dependiendo del antibiótico y del organismo que se está ensayando y del ensayo utilizado. Sin embargo, una bacteria resistente preferiblemente será al menos dos veces, por ejemplo, al menos 3, 4, 5, 6, 10, 20 o 50 veces tan tolerante al antibiótico como la bacteria de referencia sensible al antibiótico o una versión típica o de tipo salvaje de la bacteria. Preferiblemente, la resistencia de una bacteria concreta a un antibiótico se determina utilizando bacterias que no están en una biopelícula o que no tienen un fenotipo de biopelícula.

Puede determinarse que el *Acinetobacter* es resistente a múltiples fármacos (MDR), por ejemplo, que el *Acinetobacter* muestra resistencia a más de dos (por ejemplo, más de 3, más de 5 o más de 10) antibióticos con actividad contra bacterias Gram-negativas. Preferiblemente, el organismo de *Acinetobacter* es resistente al menos a 3, o al menos a 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 clases de antibióticos, por ejemplo, los descritos anteriormente. Tal como se indicó anteriormente, los antibióticos en diferentes clases son estructural y/o funcionalmente diferentes. En otras realizaciones, el organismo de *Acinetobacter* al que se dirige el método de la invención puede ser cualquier organismo de *Acinetobacter* que tenga una extrema resistencia a fármacos que, según la presente invención, significa que la bacteria es resistente a la mayoría o a todos los antibióticos. En particular, las bacterias con una extrema resistencia a fármacos son resistentes al menos a un antibiótico de último recurso (por ejemplo, vancomicina, linezolid, etc.). Los expertos en la técnica conocen ejemplos de antibióticos de último recurso.

En realizaciones preferidas, el antibiótico utilizado en el método de la invención es un antibiótico frente al cual el organismo de *Acinetobacter* con el que se está trabajando muestra resistencia. Según la invención, los oligómeros de alginato de la invención mejoran la eficacia del antibiótico utilizado contra el organismo de *Acinetobacter* diana. Si ese organismo es resistente al antibiótico, la invención puede contemplarse como un método para superar la resistencia a dicho antibiótico en dicho organismo de *Acinetobacter*. En realizaciones preferidas de los métodos de la invención, el antibiótico utilizado es un antibiótico seleccionado de los macrólidos, las β -lactamas, las tetraciclinas y las quinolonas. En otra realización, pueden incluirse los antibióticos polipeptídicos y/o los aminoglicósidos. En realizaciones alternativas, el antibiótico no incluye un antibiótico de aminoglicósido y/o polipeptídico (por ejemplo, colistina).

Por consiguiente, debe considerarse que "superar la resistencia" es una reducción mensurable en los indicadores de resistencia descritos anteriormente (o un aumento mensurable en la susceptibilidad o una disminución mensurable en la tolerancia) al antibiótico que muestra el *Acinetobacter*. Por tanto, "superar la resistencia" puede expresarse, de modo alternativo, como "reducir la resistencia". Es una referencia al fenotipo observado del *Acinetobacter* diana, y no debe considerarse necesariamente como igual a una reversión, en cualquier grado, al nivel mecanístico de cualquier mecanismo de resistencia concreto. Como puede observarse en los ejemplos, los oligómeros de alginato y los antibióticos tienen un efecto combinatorio, por ejemplo, sinérgico, que hace que el *Acinetobacter* con un fenotipo que es resistente a un antibiótico sea más susceptible a ese antibiótico. En una realización, el oligómero de alginato reduce, de forma mensurable, el valor MIC del *Acinetobacter* resistente al antibiótico, por ejemplo, el valor MIC será al menos 50%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 2% o 1% del valor MIC del *Acinetobacter* para el antibiótico antes del tratamiento según la invención.

Así, el uso de oligómeros de alginato según la presente invención puede hacer que un antibiótico pueda utilizarse (o sea eficaz), habiéndose considerado previamente que dicho antibiótico no podía utilizarse/era eficaz contra un *Acinetobacter* concreto, o que dicho antibiótico no era eficaz normalmente contra una *Acinetobacter* concreto. También puede permitir que un antibiótico se utilice a una dosis reducida.

Sin embargo, tal como se indicó anteriormente, no es necesario, ni implica, que toda resistencia de una cepa resistente concreta, por ejemplo, MDR, se supere. Por ejemplo, la invención puede ser eficaz para superar la resistencia a ciertas clases de antibióticos en una cepa concreta (por ejemplo, a macrólidos y/o quinolonas y/o β -lactamas), y esto puede ser útil desde un punto de vista clínico, aunque puede seguir existiendo resistencia a otros antibióticos.

Los efectos de los oligómeros de alginato para superar la resistencia a antibióticos o para potenciar (etc.) los efectos de antibióticos pueden observarse independientemente del mecanismo de resistencia al antibiótico en cuestión. No

obstante, se han observado unos buenos resultados con ciprofloxacina. La resistencia a este antibiótico puede implicar la acumulación de mutaciones, en particular en genes que codifican la ADN girasa o la topoisomerasa IV. Aunque no se pretende limitación alguna por la teoría, los oligómeros de alginato de la invención pueden afectar, por tanto, a este proceso de acumulación, por ejemplo, evitándolo, frenándolo o deteniéndolo. Sin embargo, con esto no debe asumirse, ni implica, que los oligómeros de alginato puedan tener cualquier efecto sobre cualquier mecanismo de resistencia.

El *Acinetobacter* también puede ser una cepa que se ha descubierto previamente, o que también se ha descubierto, en un paciente (por ejemplo, un paciente humano) o en una institución sanitaria (por ejemplo, un hospital). Tal como se indicó anteriormente, *Acinetobacter* está extendido en los países de Oriente Medio y, por consiguiente, el *Acinetobacter* puede ser cualquiera de sus cepas o especies. Por ejemplo, el *Acinetobacter* puede ser una cepa que se encuentre en Libia. Considerado desde un punto de vista alternativo, el organismo de *Acinetobacter* al que se dirige la invención es un organismo de *Acinetobacter* importante desde un punto de vista clínico, por ejemplo, un organismo de *Acinetobacter* del cual se sabe que está asociado con una enfermedad y/o una infección en sujetos, en especial, enfermedades e infecciones que no responden a un antibiótico o a una clase de antibióticos, preferiblemente al menos 3 antibióticos estructural y/o funcionalmente diferentes, o al menos 3 clases de antibióticos, más en concreto al menos 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 antibióticos o clases de antibióticos estructural y/o funcionalmente diferentes, que se empleen de modo convencional para el tratamiento de esta enfermedad y/o infección. Más en concreto, el organismo de *Acinetobacter* al que se dirige la invención puede proceder de una cepa MDR de *Acinetobacter* importante desde el punto de vista clínico. El organismo de *Acinetobacter* puede provocar o dar como resultado infecciones importantes desde el punto de vista clínico o, en otras palabras, infecciones que son la causa de problemas clínicos importantes. Por ejemplo, el organismo de *Acinetobacter* puede ser un organismo de *Acinetobacter* asociado con infecciones nosocomiales, infecciones en el tracto respiratorio de pacientes, por ejemplo, pacientes que padecen fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las vías respiratorias obstructiva congestiva/neumonía de las vías respiratorias obstructiva congestiva (COAD/COAP), neumonía, enfisema, bronquitis y sinusitis; infecciones en heridas crónicas (que incluyen quemaduras), infecciones relacionadas con dispositivos asociadas a dispositivos médicos implantables o prostéticos, por ejemplo, endocarditis de válvulas prostéticas, o infección de conductos o catéteres, o sustituciones de articulaciones o tejido artificiales, o tubos endotraqueales o de traqueotomía. De forma notable, tal como se indicó anteriormente, las infecciones de *Acinetobacter* adquiridas en situaciones militares, por ejemplo, en el campo de batalla, por ejemplo, en Oriente Medio, son un problema cada vez mayor, y pueden resultar susceptibles a un tratamiento según la presente invención.

El organismo de *Acinetobacter* al que se dirige el método de la invención puede ser el mismo que una bacteria que se ha aislado previamente de un sujeto. Así, el organismo de *Acinetobacter* es preferiblemente una cepa clínica o un aislado clínico. El organismo de *Acinetobacter* al que se dirige el método de la invención puede estar presente en un sujeto o sobre un sujeto. Puede saberse o descubrirse que el organismo de *Acinetobacter* es resistente a un antibiótico, por ejemplo, es MDR, o el organismo de *Acinetobacter* puede haber desarrollado resistencia o MDR durante el tratamiento del sujeto. El organismo de *Acinetobacter* que se va a tratar según la presente invención en general no será una cepa de referencia o de laboratorio convencional.

Preferiblemente, la especie de *Acinetobacter* es *Acinetobacter baumannii*, los oligómeros de alginato son oligómeros con una estructura primaria en la que la mayoría de los restos G están en bloques de G, y el antibiótico es un macrólido, por ejemplo, el antibiótico es azitromicina.

En otras realizaciones preferidas, la especie de *Acinetobacter* es *Acinetobacter baumannii* o *Acinetobacter lwoffii*, y el antibiótico se selecciona de los macrólidos, las β -lactamas, las tetraciclinas, y las quinolonas, por ejemplo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina, aztreonamo, imipenemo, meropenemo, ceftazidima, oxitetraciclina o ciprofloxacina, en especial azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina, aztreonamo, meropenemo, o ceftazidima.

El método de la invención puede suponer poner en contacto el *Acinetobacter* con más de un antibiótico. El antibiótico o antibióticos adicionales pueden ser cualquier antibiótico, por ejemplo, los listados anteriormente. El antibiótico o antibióticos adicionales pueden ser un antibiótico al cual el *Acinetobacter* es susceptible. El antibiótico o antibióticos adicionales pueden ser un antibiótico al cual el *Acinetobacter* es resistente. El antibiótico o antibióticos adicionales pueden utilizarse junto (o en conjunción o en combinación) con el primer u otro antibiótico y/o el oligómero de alginato. Más en concreto, la etapa de utilización puede comprender poner en contacto el *Acinetobacter* con un oligómero de alginato al mismo tiempo o sustancialmente al mismo tiempo o antes de poner en contacto el *Acinetobacter* con algunos o todos los antibióticos en una cantidad eficaz para inhibir el crecimiento y/o la viabilidad del *Acinetobacter*.

Tal como se indicó anteriormente, el antibiótico o antibióticos pueden aplicarse o administrarse, de modo conveniente, simultáneamente con el oligómero de alginato, o inmediatamente o casi inmediatamente antes o después del oligómero de alginato. Sin embargo, el antibiótico o antibióticos pueden aplicarse o administrarse en un momento diferente, por ejemplo, al menos 1 hora, al menos 3 horas, al menos 6 horas después del oligómero de alginato. Dentro del conocimiento de los médicos está el desarrollar regímenes de dosificación que optimicen el

efecto del oligómero de alginato y el antibiótico. En estas realizaciones, el antibiótico o antibióticos pueden aplicarse o administrarse con o sin una posterior aplicación de un oligómero de alginato. El oligómero de alginato puede aplicarse o administrarse en una pluralidad de aplicaciones antes o con el antibiótico o antibióticos. En otras realizaciones, el antibiótico o antibióticos pueden aplicarse o administrarse de modo conveniente antes del oligómero de alginato, por ejemplo, al menos 1 hora, al menos 3 horas, al menos 6 horas antes del oligómero de alginato. En estas realizaciones, el oligómero de alginato puede aplicarse o administrarse con o sin una posterior aplicación del antibiótico o antibióticos. El antibiótico o antibióticos pueden aplicarse o administrarse en una pluralidad de aplicaciones antes o con el oligómero de alginato. Los expertos en la técnica pueden determinar con facilidad cuál será un régimen de dosificación apropiado para el oligómero de alginato y el antibiótico o antibióticos que pretenden utilizar.

Las combinaciones de antibióticos preferidas pueden ser dos o más de colistina, ciprofloxacina, meropenem, ceftazidima, aztreonam, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina y imipenem/cilastatina, ampicilina, gentamicina, oxitetraciclina, tobramicina y vancomicina. Más en concreto, estas pueden seleccionarse de ciprofloxacina, meropenem, ceftazidima, aztreonam, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina, imipenem/cilastatina u oxitetraciclina, y aún más en concreto de ciprofloxacina, meropenem, ceftazidima, aztreonam, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina y espiramicina.

La población de *Acinetobacter* puede comprender cualquiera de las especies de *Acinetobacter* mencionadas anteriormente, y puede ser homogénea o heterogénea. Se considera que una población de *Acinetobacter* tiene al menos 1000 organismos, por ejemplo, al menos 105, 106, 107, 108 o 109 organismos. El organismo de *Acinetobacter* o la población de *Acinetobacter* también pueden compartir su localización con otro microorganismo.

El término "microorganismo", tal como se emplea en la presente, incluye cualquier organismo microbiano, es decir, cualquier organismo que sea microscópico, es decir, demasiado pequeño como para ser observado por el ojo desnudo. En particular, tal como se emplea en la presente, el término incluye virus, así como los organismos que se consideran, de modo más general, como microorganismos, en particular bacterias, hongos, arqueobacterias, algas y protistas. Así, el término incluye, en particular, organismos que son generalmente unicelulares, pero que pueden tener la capacidad de organizarse en colonias cooperativas simples o estructuras tales como filamentos, hifas o micelios (pero no en tejidos verdaderos) bajo ciertas condiciones. El microorganismo puede ser procarionta o eucariota, y puede pertenecer a cualquier clase, género o especie de microorganismo. Los ejemplos de microorganismos procariontas incluyen, pero no se limitan a bacterias, que incluyen los micoplasmas (por ejemplo, bacterias Gram-positivas, Gram-negativas, o bacterias que no responden al ensayo Gram) y las arqueobacterias. Los microorganismos eucariotas incluyen hongos, algas y otros que se clasifican, o se han clasificado, en el reino taxonómico de Protista, o que se consideran protistas, e incluyen, pero no se limitan, por ejemplo, a protozoos, diatomeas, protófitos y mohos similares a hongos. El microorganismo puede ser aerobio o anaerobio. El microorganismo puede ser patógeno o no patógeno, o que produce putrefacción o ser un microorganismo indicador. En realizaciones particularmente preferidas, el microorganismo es patógeno.

Los ejemplos de géneros o especies de bacterias incluyen, pero no se limitan a *Abiotrophia*, *Achromobacter*, *Acidaminococcus*, *Acidovorax*, *Acinetobacter*, *Actinobacillus*, *Actinobaculum*, *Actinomadura*, *Actinomyces*, *Aerococcus*, *Aeromonas*, *Afiplia*, *Agrobacterium*, *Alcaligenes*, *Alloiococcus*, *Alteromonas*, *Amycolata*, *Amycolatopsis*, *Anaerobospirillum*, *Anaerorhabdus*, *Arachnia*, *Arcanobacterium*, *Arcobacter*, *Arthrobacter*, *Atopobium*, *Aureobacterium*, *Bacteroides*, *Balneatrix*, *Bartonella*, *Bergeyella*, *Bifidobacterium*, *Bilophila*, *Branhamella*, *Borrelia*, *Bordetella*, *Brachyspira*, *Brevibacillus*, *Brevibacterium*, *Brevundimonas*, *Brucella*, *Burkholderia*, *Buttiauxella*, *Butyrivibrio*, *Calymmatobacterium*, *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Cardiobacterium*, *Catonella*, *Cedecea*, *Cellulomonas*, *Centipeda*, *Chlamydia*, *Chlamydomyces*, *Chromobacterium*, *Chryseobacterium*, *Chryseomonas*, *Citrobacter*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Comamonas*, *Corynebacterium*, *Coxiella*, *Cryptobacterium*, *Delftia*, *Dermabacter*, *Dermatophilus*, *Desulfomonas*, *Desulfovibrio*, *Dialister*, *Dichelobacter*, *Dolosicoccus*, *Dolosigranulum*, *Edwardsiella*, *Eggerthella*, *Ehrlichia*, *Eikenella*, *Empedobacter*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Erwinia*, *Erysipelothrix*, *Escherichia*, *Eubacterium*, *Ewingella*, *Exiguobacterium*, *Facklamia*, *Filifactor*, *Flavimonas*, *Flavobacterium*, *Francisella*, *Fusobacterium*, *Gardnerella*, *Globicatella*, *Gemella*, *Gordons*, *Haemophilus*, *Hafnia*, *Helicobacter*, *Helococcus*, *Holdemania*, *Ignavigranum*, *Johnsonella*, *Kingella*, *Klebsiella*, *Kocuria*, *Koserella*, *Kurthia*, *Kytococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Lautopia*, *Leclercia*, *Legionella*, *Leminorella*, *Leptospira*, *Leptotrichia*, *Leuconostoc*, *Listeria*, *Listonella*, *Megasphaera*, *Methylobacterium*, *Microbacterium*, *Micrococcus*, *Mitsuokella*, *Mobiluncus*, *Moellerella*, *Moraxella*, *Morganella*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Myroides*, *Neisseria*, *Nocardia*, *Nocardiosis*, *Ochrobactrum*, *Oeskovia*, *Oligella*, *Orientia*, *Paenibacillus*, *Pantoea*, *Parachlamydia*, *Pasteurella*, *Pediococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Photobacterium*, *Photorhabdus*, *Plesiomonas*, *Porphyrimonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Pseudonocardia*, *Pseudoramibacter*, *Psychrobacter*, *Rahnella*, *Ralstonia*, *Rhodococcus*, *Rickettsia*, *Rochalimaea*, *Roseomonas*, *Rothia*, *Ruminococcus*, *Salmonella*, *Selenomonas*, *Serpulina*, *Serratia*, *Shewenella*, *Shigella*, *Simkania*, *Slackia*, *Sphingobacterium*, *Sphingomonas*, *Spirillum*, *Staphylococcus*, *Stenotrophomonas*, *Stomatococcus*, *Streptobacillus*, *Streptococcus*, *Streptomyces*, *Succinivibrio*, *Sutterella*, *Suttonella*, *Tatumella*, *Tissierella*, *Trabulsella*, *Treponema*, *Tropheryma*, *Tsakamuraella*, *Turicella*, *Ureaplasma*, *Vagococcus*, *Veillonella*, *Vibrio*, *Weeksella*, *Wolinella*, *Xanthomonas*, *Xenorhabdus*, *Yersinia*, y *Yokenella*; por ejemplo, bacterias Gram-positivas, tales como *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. typhimurium*, *M. bovis* cepa BCG,

subcepas BCG, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. africanum*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. avium* subespecie paratuberculosis, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus equi*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Listeria ivanovii*, *Bacillus anthracis*, *B. subtilis*, *Nocardia asteroides*, *Actinomyces israelii*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*,
 5 *Clostridium botulinum*, y especies de *Enterococcus* y bacterias Gram-negativas, tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella typhi*, *Brucella abortus*, *Coxiella burnetii*, *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica*,
 10 *Escherichia coli*, *E. hirae*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Francisella tularensis*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Cowdria ruminantium*, y bacterias que no responden al ensayo Gram, tales como *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydia psittaci*.

El microorganismo también puede ser, o proceder, de un hongo que incluye, por ejemplo, hongos que pueden clasificarse, o que pueden haber sido clasificados, como protistas, por ejemplo, hongos de los géneros *Candida*,
 15 *Aspergillus*, *Pneumocystis*, *Penicillium* y *Fusarium*. Las especies fúngicas representativas incluyen, pero no se limitan a *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Pneumocystis carinii*, *Penicillium marneffi*, *Alternaria alternata*.

El microorganismo también puede ser, o proceder de un alga, que incluye, por ejemplo, algas que pueden clasificarse, o que pueden haber sido clasificados, como protistas. Las especies algales representativas incluyen
 20 *Chaetophora*, *Chlorella protothecoides*, *Coleochaete scutata*, *Coleochaete soluta*, *Cyanidioschyzon merolae*, *Aphanochaete*, *Gloeotaenium*, *Oedogonium*, *Oocystis*, *Oscillatoria*, *Paradoxia multisitita*, *Phormidium*, *Chroococcus*, *Aphanothece*, *Fragillaria*, *Cocconis*, *Navicula*, *Cymbella*, *Phaeodactylum*, así como cianobacterias (algas verdeazuladas) y diatomeas, tales como *Nitzschia palea*.

El microorganismo también puede ser un protozoo, por ejemplo, un miembro de los grupos Amoeba, Sporozoa, ciliados y flagelados. Los protozoos representativos incluyen especies de *Toxoplasma*, por ejemplo, *Toxoplasma gondii*, especies de *Plasmodium*, tales como *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, especies de *Trypanosoma*, por ejemplo, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, especies de *Leishmania*, tales como *Leishmania major*, y especies de *Entamoeba*, tales como *Entamoeba histolytica*.

El término "virus" cubre todos los virus. Así, el virus puede ser un virus de ARN (monocatenario o bicatenario) o un virus de ADN (monocatenario o bicatenario). Puede ser un virus con o sin envuelta. El virus puede infectar a procariontas o eucariontas, puede ser un bacteriófago o un virus que infecte a plantas, animales u hongos. Preferiblemente, el virus infecta a eucariontas, preferiblemente animales o plantas. Las familias representativas de virus que infectan a animales son parvoviridae, papoviridae, adenoviridae, picoviridae, reoviridae, reteroviridae, coronavirus, rhabdoviridae, paramyxoviridae, orthomyxoviridae, herpesviridae, hepadnaviridae y poxviridae. Las familias representativas de virus que infectan plantas son bromovirus, nepovirus, comovirus, caulimovirus, reoviridae, rhabdoviridae, tobamovirus, cucumovirus, luteovirus, potexvirus y potyvirus. El virus puede ser cualquier miembro de estas familias, por ejemplo, VIH, virus del herpes simplex, virus de Epstein-Barr, ortopoxvirus, avipoxvirus, papilomavirus, adenovirus, parvovirus, gripe, virus de la hepatitis A, B, C, D y E, virus de la rabia, virus del sarampión, virus de la enfermedad del pie y la boca, coronavirus SARS, rinovirus, rotavirus, virus de la rubéola y virus de las paperas.

La localización del organismo de *Acinetobacter* o sus poblaciones no está limitada. El organismo de *Acinetobacter* o sus poblaciones pueden estar presentes sobre una superficie. La superficie no está limitada e incluye cualquier superficie sobre la cual pueda aparecer un organismo de *Acinetobacter* o sus poblaciones. La superficie puede ser biótica o abiótica, y las superficies inanimadas (o abióticas) incluyen cualquier superficie que pueda estar expuesta al contacto o la contaminación microbiana. Así, se incluyen particularmente superficies sobre maquinarias, de forma notable maquinaria industrial, o equipos médicos o cualquier superficie expuesta a un entorno acuático (por ejemplo, equipos marinos, o barcos o sus partes o componentes), o cualquier superficie expuesta a cualquier parte del entorno, por ejemplo, tuberías o sobre edificios. Estas superficies inanimadas expuestas a un contacto o contaminación microbiana incluyen, en particular, cualquier parte de la maquinaria o el equipo de procesamiento, preparación, conservación o dispensación de alimentos o bebidas, aparatos de aire acondicionado, maquinaria industrial, por ejemplo, en plantas de procesamiento químico o biotecnológico, tanques de almacenamiento, equipos médicos o quirúrgicos, y equipos de cultivos de células y tejidos. Cualquier aparato o equipo para portar o transportar o enviar materiales es susceptible a una contaminación microbiana. Estas superficies incluirán, en particular, tuberías (utilizándose dicho término en la presente en un sentido amplio que incluye cualquier conducción o conducto). Las superficies inanimadas o abióticas representativas incluyen, pero no se limitan a superficies o equipos de procesamiento, preparación, conservación o dispensación de alimentos o bebidas, tanques, cintas transportadoras, suelos, desagües, dispositivos de enfriamiento, neveras, superficies de equipamientos, paredes, válvulas, cinturones, tuberías, conductos de aire acondicionado, aparatos de enfriamiento, líneas de dispensación de alimentos o bebidas, intercambiadores de calor, cascos de barcos o cualquier parte de la estructura de un barco que esté expuesta al agua, líneas para agua dentales, conductos de perforación para petróleo, lentes de contacto y recipientes de almacenamiento.

Tal como se indicó anteriormente, los equipos o dispositivos médicos o quirúrgicos representan una clase concreta de superficie sobre la cual puede formarse una contaminación por *Acinetobacter*. Esta puede incluir cualquier tipo de conducto, incluyendo catéteres (por ejemplo, catéteres urinarios y venosos centrales), dispositivos prostéticos, por ejemplo, válvulas cardíacas, articulaciones artificiales, dientes postizos, coronas dentales, fundas dentales e implantes de tejidos blandos (por ejemplo, implantes de mama, glúteos y labios). Se incluye cualquier tipo de dispositivo médico implantable (o "interno") (por ejemplo, implantes de estenosis, dispositivos intrauterinos, marcapasos, tubos de inbutación (por ejemplo, tubos endotraqueales o de traqueostomía), prótesis o dispositivos prostéticos, conductos o catéteres). Un dispositivo médico "interno" puede incluir un dispositivo en el que cualquiera de sus partes está contenida dentro del cuerpo, es decir, el dispositivo puede ser total o parcialmente interno.

La superficie puede ser de cualquier material. Por ejemplo, puede ser de metal, por ejemplo, aluminio, acero, acero inoxidable, cromo, titanio, hierro, sus aleaciones, y similares. La superficie también puede ser de plástico, por ejemplo, poliolefina (por ejemplo, polietileno, polietileno (de peso molecular ultraalto), polipropileno, poliestireno, poli(met)acrilato, acrilonitrilo, butadieno, ABS, acrilonitrilo-butadieno, etc.), poliéster (por ejemplo, poli(tereftalato de etileno), etc.), y poliamida (por ejemplo, nylon), sus combinaciones y similares. Otros ejemplos incluyen copolímeros de acetal, polifenilsulfona, polisulfona, politermida, policarbonato, polieteretercetona, poli(fluoruro de vinilideno), poli(metacrilato de metilo) y politetrafluoroetileno. La superficie también puede ser un ladrillo, baldosa, cerámica, porcelana, madera, vinilo, linóleo o alfombra, sus combinaciones y similares. Las superficies también pueden ser un alimento, por ejemplo, carne de vaca, pollo, cerdo, verduras, frutas, pescado, marisco, sus combinaciones y similares. El "tratamiento" de cualquiera de estas superficies (es decir, la aplicación a cualquiera de dichas superficies de un oligómero de alginato junto con un antibiótico) para combatir la infección por un *Acinetobacter* está incluida en la presente invención.

En un infección por un *Acinetobacter*, que puede tratarse según la presente invención, el *Acinetobacter* puede aparecer sobre una superficie en un sujeto. Además, fuera del contexto del tratamiento médico, los organismos de *Acinetobacter* también pueden aparecer sobre superficies bióticas. Así, la invención incluye el tratamiento de superficies bióticas. Una superficie biótica o animada puede incluir cualquier superficie o interfase en el cuerpo o sobre el cuerpo de un animal, planta u hongo. Por consiguiente, puede considerarse como una superficie "fisiológica" o "biológica". Puede ser cualquier superficie del cuerpo interna o externa, que incluye cualquier tejido u órgano que, en el caso de un cuerpo animal, puede incluir tejido hematológico o hematopoyético (por ejemplo, sangre). El tejido muerto o moribundo (por ejemplo, necrótico) o dañado (por ejemplo, inflamado, alterado o roto) es particularmente susceptible a la contaminación microbiana, y este tejido está incluido en el término "animal" o "biótico". La superficie puede ser una superficie mucosa o no mucosa.

Las superficies bióticas representativas incluyen, pero no se limitan a cualquier superficie en la cavidad oral (por ejemplo, dientes, encías, hendiduras gingivales, bolsa periodontal), el tracto reproductor (por ejemplo, cuello del útero, útero, trompas de Falopio), el peritoneo, el oído medio, la próstata, el tracto urinario, la capa íntima vascular, el ojo, es decir, cualquier tejido ocular (por ejemplo, la conjuntiva, el tejido corneal, el conducto lagrimal, la glándula lagrimal, el párpado), el tracto respiratorio, tejidos pulmonares (por ejemplo, bronquios y alveolos), válvulas cardíacas, tracto gastrointestinal, piel, cuero cabelludo, uñas y el interior de heridas, en particular, heridas crónicas y heridas quirúrgicas, que pueden ser heridas tóxicas o internas. Otras superficies incluyen el exterior de órganos, en particular los sometidos a trasplante, por ejemplo, corazón, pulmón, riñón, hígado, válvulas cardíacas, páncreas, intestino, tejido corneal, injertos arteriales y venosos, y piel.

En un aspecto, la superficie no será mucosa, o más en concreto, no tendrá un revestimiento mucoso hiperviscoso. Los expertos en la técnica podrán determinar cuándo el moco en una superficie concreta es hiperviscoso. En una realización, la superficie no será la superficie de un tejido que segrega moco. Más en concreto, en esta realización, la superficie no será la superficie de un tejido revestido con moco. Los expertos en la técnica sabrán, por su conocimiento general común, cuáles son los tejidos que segregan moco y los que están revestidos con moco.

La localización también puede ser una localización que no sea una superficie. En otras palabras, el organismo de *Acinetobacter* o sus poblaciones pueden encontrarse dentro de un material, así como sobre su superficie. El material puede ser químicamente heterogéneo, así como químicamente homogéneo. El material también puede estar construido o formado a partir o comprender diferentes partes o componentes. El material puede ser una parte de un material o entidad mayor. El material puede ser o comprender los materiales a partir de los cuales se forman las superficies mencionadas anteriormente. En algunos casos, el material puede ser considerado un objeto, cubiendo dicho término los volúmenes de líquidos cuando existan. El material puede comprender cualquiera de las superficies descritas anteriormente. El material puede ser abiótico o biótico (inanimado o animado), tal como se analizó anteriormente con relación a las superficies. Por ejemplo, el material puede, completamente o en parte, un sólido, un líquido, un semisólido, un gel o un gel-sol. Así, por ejemplo, el organismo de *Acinetobacter* o sus poblaciones pueden estar presentes en fluidos corporales (por ejemplo, sangre, plasma, suero, fluido cerebroespinal, contenidos de tracto GI, semen); tejidos (por ejemplo, adrenal, hepático, renal, pancreático, de pituitaria, tiroideo, inmunológico, ovárico, testicular, de próstata, endometrial, ocular, mamario, adiposo, epitelial, endotelial, neural, muscular, pulmonar, epidérmico, óseo); medios de cultivo de células y tejidos; cultivos de células y tejidos; materiales de desecho clínicos/científicos (que pueden comprender cualquiera de los materiales anteriores); productos farmacéuticos (por ejemplo, comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones,

emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles, pulverizados, composiciones para su uso en nebulizadores, ungüentos, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, disoluciones inyectables estériles, polvos envasados estériles); composiciones alimentarias para animales o seres humanos (por ejemplo, carne, pescado, marisco, verduras, cereales, productos lácteos, zumos de frutas, zumos de verduras, salsas, caldos, sopas, pastelería, bebidas alcohólicas, condimentos); productos para la higiene personal (por ejemplo, pasta de dientes, colutorio, champú, jabón, desodorante, gel de ducha); cosméticos (por ejemplo, brillo de labios, sombra de ojos, maquillaje); suministros de agua potable; suministros de aguas residuales; composiciones de piensos y suministros de agua agrícolas; formulaciones de insecticidas, pesticidas y herbicidas; lubricantes industriales, etc. Adviértanse los líquidos, semisólidos, geles o gel-soles. Los tejidos y los fluidos corporales pueden ser tratados in vitro/ex vivo, así como es posible tratarlos in vivo.

En ciertas realizaciones, el organismo de Acinetobacter no estará en una biopelícula. En otras realizaciones, el organismo de Acinetobacter estará en una biopelícula. Dicho de otro modo, el organismo de Acinetobacter no estará o estará en un modo de crecimiento de biopelícula; o no estará o estará en un modo de crecimiento que no es una biopelícula. Se han obtenido datos que demuestran que los oligómeros de alginato pueden alterar las biopelículas de Acinetobacter in vitro. Por ejemplo, en el caso de biopelículas in vitro de *A. baumannii*, el oligómero de alginato Oligo CF-5/20 (90-95% de restos de G) provoca una alteración de aproximadamente 80% al 6% y 10%, que se caracteriza por la muerte celular y una distorsión morfológica general. Los oligómeros de alginato, en particular los definidos anteriormente como que tienen un "alto contenido en G" o que tienen un alto contenido en bloques de G, pueden ser particularmente eficaces contra Acinetobacter, incluyendo un efecto directo sobre el Acinetobacter, o un efecto para alterar una biopelícula de Acinetobacter y, por consiguiente, pueden ser útiles contra Acinetobacter por derecho propio.

Así, en otros aspectos, la presente invención también proporciona un oligómero de alginato (que puede ser cualquier oligómero de alginato según se define en la presente) para su uso para combatir una infección o contaminación (es decir, colonización) de Acinetobacter, o para inhibir el crecimiento y/o la viabilidad de Acinetobacter, que incluye una biopelícula de Acinetobacter o una biopelícula que contiene Acinetobacter.

Una "biopelícula" significa una comunidad de microorganismos que se caracteriza por una predominancia de células sésiles que están unidas a un sustrato o interfase o entre sí (también pueden estar presentes algunas células móviles), y que están sumergidas en una matriz de polímeros extracelulares (de modo más específico, polímeros extracelulares que ellas mismas han producido), que se caracteriza por que los microorganismos de esta colonia muestran un fenotipo alterado con respecto a la velocidad de crecimiento y la transcripción de genes (por ejemplo, comparado con sus homólogos de "no película", de flotación o planctónicos).

"En una biopelícula" significa que el organismo de Acinetobacter está dentro (completamente o en parte), está en la parte superior o está asociado con la matriz polimérica de una biopelícula, y tiene un fenotipo característico de organismos de Acinetobacter en una biopelícula (es decir, un fenotipo que está alterado con respecto a la velocidad de crecimiento y la transcripción de genes, por ejemplo, comparado con organismos de Acinetobacter de "no película", de flotación o planctónicos).

Considerado desde otro punto de vista, los organismos de Acinetobacter que "no están en una biopelícula" son organismos que están aislados, por ejemplo, planctónicos, o si están en una agregación de una pluralidad de organismos, esta agregación no está organizada. En cada caso, los organismos de Acinetobacter individuales no muestran el fenotipo alterado que se observa en sus homólogos que viven en biopelículas.

Se apreciará que los organismos de Acinetobacter pueden formar una cápsula a partir de los polímeros extracelulares (por ejemplo, polisacáridos) que ellos mismos han producido, y los organismos de Acinetobacter se encuentran generalmente dentro de dicha cápsula. También se apreciará que la simple presencia de una cápsula de polímeros de un organismo de Acinetobacter no es funcionalmente equivalente a un modo de crecimiento de biopelícula y, por tanto, la presencia de dicha cápsula no es indicativa, en sí misma, de un fenotipo de biopelícula. Así, se apreciará también que los organismos de Acinetobacter que "no están en una biopelícula" pueden seguir en contacto con la matriz de polímeros extracelulares que ellos mismos han producido (es decir, la cápsula), pero dichos organismos no mostrarán el fenotipo alterado que se observa en sus homólogos que viven en biopelículas. Así, una población concreta de organismos de Acinetobacter puede incluir algunos organismos con un fenotipo de biopelícula (por ejemplo, estarán en un modo de crecimiento de biopelícula), y otros pueden no tener un fenotipo de biopelícula (por ejemplo, estarán en un modo de crecimiento que no es una biopelícula).

A partir de lo anterior, resulta evidente que los métodos de la invención, es decir, los descritos anteriormente, tienen aplicaciones médicas y no médicas. En particular, la invención proporciona un método para combatir la contaminación por Acinetobacter de una localización (o sitio), en particular el tratamiento de una infección por Acinetobacter en un sujeto, y también un método para combatir una población de organismos de Acinetobacter. Así, el método puede ser un método in vitro o un método in vivo. Tal como se explica con más detalle a continuación, "combatir" incluye el tratamiento de una contaminación o una infección existente, y un tratamiento para evitar que aparezca una contaminación o una infección, es decir, tratamientos "terapéuticos"/reactivos y profilácticos.

Por consiguiente, en un aspecto de la invención se proporciona un método para el tratamiento de una infección por

Acinetobacter en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable eficaz de un oligómero de alginato sustancialmente al mismo tiempo o antes de administrar una cantidad farmacéuticamente aceptable de un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido.

5 Así, la invención proporciona un oligómero de alginato para su uso junto (o en combinación o en conjunción) con un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, para el tratamiento de una infección por Acinetobacter en un sujeto.

10 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una infección por Acinetobacter en un sujeto que necesita dicho tratamiento (por ejemplo, un sujeto infectado, que se sospecha que está infectado, o que está en riesgo de infección por Acinetobacter), comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un oligómero de alginato, junto con una cantidad farmacéuticamente aceptable de un antibiótico.

Así, la invención proporciona un oligómero de alginato para su uso junto (o en combinación o en conjunción) con un antibiótico para el tratamiento o la prevención de una infección por Acinetobacter en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

15 Tal como se definió con más detalle anteriormente, un "uso junto" incluye que una cantidad farmacéuticamente aceptable del oligómero de alginato se administre el mismo tiempo o sustancialmente al mismo tiempo o antes de la administración de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, pero en otras realizaciones, el oligómero se administra por separado y después del antibiótico.

20 Dicho de otra manera, la invención proporciona el uso de un oligómero de alginato para la fabricación de un medicamento para su uso junto con un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, para el tratamiento de una infección por Acinetobacter en un sujeto. La invención también proporciona el uso de un oligómero de alginato para la fabricación de un medicamento para su uso junto con un antibiótico para el tratamiento o la prevención de una infección por Acinetobacter en un sujeto que lo necesite.

25 El medicamento también puede comprender el antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, y pueden proporcionarse y utilizarse composiciones o formulaciones individuales o separadas, tal como se analizó anteriormente.

Este aspecto de la invención también proporciona el uso de oligómero de alginato junto con un antibiótico para la fabricación de un medicamento para su uso para el tratamiento de la infección de un sujeto por Acinetobacter.

30 Según este aspecto de la invención, también se proporciona un producto que contiene un oligómero de alginato y un antibiótico como una preparación combinada para el uso separado, simultáneo o secuencial para el tratamiento o la prevención de la infección de un sujeto por Acinetobacter.

35 El sujeto puede ser cualquier sujeto humano o animal no humano, pero más en concreto puede ser un vertebrado, por ejemplo, un animal seleccionado de mamíferos, aves, anfibios, peces y reptiles. El animal puede ser ganado o un animal doméstico o un animal de valor comercial, que incluye animales de laboratorio o un animal en un zoo o una reserva natural. Por tanto, los animales representativos incluyen perros, gatos, conejos, ratones, cobayas, hámsters, caballos, cerdos, ovejas, cabras, vacas, pollos, pavos, gallinas de Guinea, patos, ocas, loros, periquitos, palomas, salmón, trucha, bacalao, eglefino, róbalo y carpa. Así, se cubren los usos veterinarios de la invención. El sujeto puede considerarse un paciente. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

40 La expresión "en un sujeto" se emplea de forma amplia en la presente para incluir sitios o localizaciones dentro de un sujeto o sobre un sujeto, por ejemplo, la superficie externa de un cuerpo, y puede incluir, en particular, la infección de un dispositivo médico, por ejemplo, un dispositivo médico implantado o "interno". La expresión "en un paciente" debe interpretarse de modo coherente con esto.

45 La localización de la infección por Acinetobacter no está limitada y puede ser cualquiera de los sitios o localizaciones dentro de un sujeto según se describió anteriormente. La administración del oligómero de alginato y el antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, al sujeto preferiblemente da como resultado que la localización infectada se ponga en contacto con un oligómero de alginato y el antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, en una cantidad suficiente como para tratar la infección.

La infección por Acinetobacter también puede comprender cualquiera de los microorganismos descritos anteriormente.

50 La infección por Acinetobacter puede ser aguda o, como alternativa, crónica, por ejemplo, una infección que ha persistido durante al menos 5 o al menos 10 días, en particular al menos 20 días, más en particular al menos 30 días, más concretamente al menos 40 días.

En este aspecto de la invención, la infección por Acinetobacter puede producirse sobre una superficie dentro o sobre el sujeto (es decir, una superficie biótica, según se analizó anteriormente) y/o una superficie de un dispositivo médico, en particular un dispositivo médico implantable o "interno", cuyos ejemplos representativos han sido

analizados anteriormente.

5 En una realización de este aspecto, el organismo de *Acinetobacter* no está en forma de biopelícula (por tanto, puede considerarse que la infección por *Acinetobacter* es una infección que no es una biopelícula). En otra realización, el organismo de *Acinetobacter* está en forma de biopelícula. En una realización, el método de este aspecto de la invención puede comprender una etapa en la que al sujeto se le diagnostica una infección por *Acinetobacter*, o que es un candidato que está en riesgo de desarrollar una infección por *Acinetobacter*. En otra realización, el método de este aspecto de la invención también puede comprender una etapa en la que se determine que la infección por *Acinetobacter* a la que se dirige el tratamiento no está en forma de una biopelícula o implica a una biopelícula (es decir, una infección que no es una biopelícula).

10 A este respecto, la infección por *Acinetobacter* puede ser una infección que se encuentre en una localización que no sea una superficie en un sujeto, por ejemplo, una infección por *Acinetobacter* en un fluido corporal, que incluye una infección de la sangre y una infección del fluido cerebroespinal, o una infección dentro de un tejido. Por tanto, este aspecto de la invención proporciona un método para el tratamiento de la bacteremia, septicemia, choque séptico, sepsis, meningitis, o envenenamiento por toxinas derivadas de *Acinetobacter*.

15 En realizaciones concretas, la invención puede proporcionar el tratamiento de infecciones respiratorias, por ejemplo, fibrosis quística, neumonía, COPD, COAD, COAP, bacteremia, septicemia, choque séptico, sepsis, meningitis, o envenenamiento por toxinas derivadas de bacterias.

20 Una infección por *Acinetobacter* puede producirse en cualquier sujeto, pero algunos sujetos serán más susceptibles a la infección que otros. Los sujetos que son susceptibles a una infección por *Acinetobacter* incluyen, pero no se limitan a sujetos cuya barrera epitelial y/o endotelial está debilitada o comprometida, sujetos cuyas defensas basadas en secreciones frente a infecciones microbianas han sido abrogadas, alteradas, debilitadas o socavadas, y sujetos que están inmunocomprometidos, son inmunodeficientes o están inmunosuprimidos (es decir, un sujeto en el que cualquier parte del sistema inmunológico no está funcionando normalmente, o está funcionando de forma más baja de lo normal, en otras palabras, en el que cualquier parte de la respuesta inmunológica o una actividad inmunológica está reducida o deteriorada, debido a una enfermedad o una intervención clínica u otro tratamiento, o de cualquier forma).

25 Los ejemplos representativos de sujetos que son susceptibles a una infección por *Acinetobacter* incluyen, pero no se limitan a sujetos con una infección preestablecida (por ejemplo, con bacterias, virus, hongos o parásitos, tales como protozoos), en especial sujetos con VIH, sujetos con bacteremia, sepsis y sujetos con choque séptico; sujetos con inmunodeficiencia, por ejemplo, sujetos que se están preparando, están sometidos o se están recuperando de una quimioterapia y/o radioterapia, sujetos con trasplantes (que incluyen pacientes con autoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos) de órganos (por ejemplo, médula ósea, hígado, pulmón, corazón, válvulas cardíacas, riñón, etc.); sujetos con SIDA; sujetos residentes en una institución sanitaria, por ejemplo, hospital, en especial sujetos en cuidados intensivos o cuidados críticos (es decir, las unidades relacionadas con el suministro de sistemas de soporte vital o de soporte de órganos para pacientes); sujetos con ventiladores respiratorios; sujetos que sufren un traumatismo; sujetos con quemaduras; sujetos con heridas agudas y/o crónicas; sujetos neonatales; sujetos ancianos; sujetos con cáncer (que se define ampliamente en la presente para incluir cualquier trastorno neoplásico, maligno o no maligno), en especial aquellos con cánceres del sistema inmunológico (por ejemplo, leucemias, linfomas y otros cánceres hematológicos); sujetos que parecen trastornos autoinmunitarios, tales como artritis reumatoide, diabetes melitus de tipo I, enfermedad de Crohn, en especial los que se están sometiendo a un tratamiento de inmunosupresión para estas enfermedades; sujetos con una secreción epitelial o endotelial reducida o abrogada (por ejemplo, mucosas, lágrimas, saliva) y/o eliminación de secreciones reducida o abrogada (por ejemplo, sujetos con un funcionamiento deficiente de los cilios sobre tejidos mucósicos y/o pacientes con moco hiperviscoso (por ejemplo, fumadores y sujetos con COPD, COAP, COAD, bronquitis, fibrosis quística, enfisema, cáncer de pulmón, asma, neumonía o sinusitis)) y sujetos que portan un dispositivo médico.

30 Así, los sujetos cuyas infecciones por *Acinetobacter* pueden ser particularmente combatidas según la presente invención incluyen pacientes que presentan alteraciones, debidas a mala perfusión, traumatismos repetitivos, mala nutrición, mala oxigenación o disfunción de leucocitos.

35 Una especial consideración merecen los sujetos que han sufrido traumatismos físicos. El propio traumatismo puede provocar un hinchamiento o un compromiso de una barrera epitelial y/o endotelial del sujeto, o el sujeto puede haberse visto inmunocomprometido en respuesta al traumatismo (una respuesta de choque). El término "traumatismo" se refiere ampliamente a un ataque celular por cuerpos extraños y/o lesión física de las células. Entre los cuerpos extraños se incluyen los microorganismos, material en partículas, agentes químicos, y similares. Entre las lesiones físicas se incluyen las lesiones mecánicas; las lesiones térmicas, tales como las que se producen como resultado de un calor o frío excesivo; las lesiones eléctricas, tales como las provocadas por el contacto con fuentes de potencial eléctrico; y los daños por radiación provocados, por ejemplo, por una exposición prolongada y extensa a radiaciones infrarrojas, ultravioletas o ionizantes.

40 También merecen una especial consideración los sujetos que tienen una quemadura. Cualquier quemadura, en particular una quemadura grave, tiene un impacto significativo sobre la integridad de la barrera epitelial y/o endotelial

del sujeto, y el sujeto a menudo se volverá inmunocomprometido en respuesta a la quemadura (una respuesta de choque).

Los agentes que provocan quemaduras típicos son las temperaturas extremas (por ejemplo, fuego y líquidos y gases a temperaturas extremas), electricidad, productos químicos corrosivos, fricción y radiación. La extensión y la duración de la exposición, junto con la intensidad/potencia del agente, produce quemaduras de diversa gravedad. La escaldadura (es decir, un traumatismo asociado con líquidos y/o gases a alta temperatura) se considera una quemadura.

La gravedad de la quemadura epidérmica se clasifica habitualmente de dos maneras. La clasificación más habitual es mediante su grado. Las quemaduras de primer grado normalmente se limitan a un eritema (enrojecimiento) en el área general de la lesión y una placa blanca en el sitio de la lesión. El traumatismo celular de estas quemaduras se extiende solo hasta la profundidad de la epidermis. Las quemaduras de segundo grado también muestran eritema en el área general de la lesión, pero con formación de ampollas en la epidermis. El traumatismo celular de las quemaduras de segundo grado implica a la dermis superficial (papilar) y también puede implicar a la capa de la dermis profunda (reticular). Las quemaduras de tercer grado son aquellas en las que la epidermis se pierde con lesiones en la hipodermis. Las lesiones generalmente son extremas e incluyen carbonización. A veces pueden presentarse escaras (tejido necrótico seco y negro). Las quemaduras de tercer grado pueden requerir un injerto. En las quemaduras de cuarto grado se producen lesiones catastróficas en la hipodermis, por ejemplo, la hipodermis se pierde por completo, con las lesiones extendiéndose hasta el tejido de los músculos, tendones y ligamento subyacentes. Se observa carbonización y escaras. Se requiere injerto si la quemadura no resulta ser fatal.

Otro sistema de clasificación habitual es la clasificación según el espesor. Las quemaduras de "espesor superficial" se corresponden con quemaduras de primer grado. El espectro de las quemaduras de segundo grado lo cubren dos clases de quemaduras de "espesor parcial". Las quemaduras de "espesor parcial-superficial" son quemaduras que afectan a la epidermis solo hasta la dermis papilar. Las quemaduras de "espesor parcial-profundo" son quemaduras que afectan a la dermis solo la dermis reticular. Las quemaduras de "espesor total" se corresponden con quemaduras de tercer y cuarto grado.

Algunos traumatismos físicos, por ejemplo, algunas quemaduras, y ataques celulares por cuerpos extraños dan como resultado la formación de una herida. De modo más específico, una herida puede considerarse una brecha o el desnudamiento de un tejido. Las heridas también pueden ser provocadas por una lesión que se forma de modo espontáneo, tal como una úlcera de la piel (por ejemplo, una úlcera venosa, diabética o de presión), una fisura anal o una úlcera de boca.

Las heridas se definen generalmente como agudas o crónicas. Las heridas agudas son heridas que se desarrollan de forma ordenada a través de las tres etapas reconocidas del proceso de curación (es decir, la etapa inflamatoria, la etapa proliferativa y la fase de remodelación) sin un curso de tiempo prolongado. Sin embargo, las heridas crónicas son las heridas que no completan la secuencia ordenada de acontecimientos bioquímicos del proceso de curación porque la herida se ha detenido en una de las etapas de curación. De modo habitual, las heridas crónicas se detienen en la fase inflamatoria. Según un aspecto concreto de la presente invención, una herida crónica es una herida que no se ha curado en al menos 40 días, en particular al menos 50 días, más en particular al menos 60 días, lo más en particular al menos 70 días.

Tal como se analizó anteriormente, las heridas son un entorno ideal para la infección por *Acinetobacter*, en particular una infección crónica, debido a su falta de barrera epitelial y a la disponibilidad del sustrato y la superficie para la adhesión y la colonización microbiana. De manera problemática, la infección de una herida a menudo retrasa la curación aún más y, así, hace que la herida sea más susceptible a una infección establecida. Los métodos de la invención, por tanto, son eficaces para el tratamiento y la prevención de una infección por *Acinetobacter* de heridas, y el uso de los métodos de la invención para el tratamiento de heridas, en especial, de heridas crónicas, representa un aspecto preferido de la presente invención.

Por tanto, en una realización de la invención, se proporciona un oligómero de alginato para su uso junto (o en combinación o en conjunción) con un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, para el tratamiento o la prevención de una infección por *Acinetobacter*, en particular una infección crónica de *Acinetobacter*, en los sujetos mencionados anteriormente, en particular en sujetos con enfermedades o trastornos respiratorios (por ejemplo, COPD, COAD, COAP, neumonía, enfisema, bronquitis, fibrosis quística), heridas, quemaduras y/o traumatismos, comprendiendo dicho método administrar una cantidad farmacéuticamente aceptable de un oligómero de alginato sustancialmente al mismo tiempo o antes de la administración de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido. En otras realizaciones, el método comprende administrar una cantidad farmacéuticamente aceptable de un oligómero de alginato después de administrar una cantidad farmacéuticamente aceptable de un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido.

En un aspecto de particular importancia, los oligómeros de alginato y los antibióticos, por ejemplo, antibióticos macrólidos, de la invención pueden utilizarse juntos (o en combinación o en conjunción) para tratar o prevenir la infección por *Acinetobacter* en heridas, por ejemplo, quemaduras, por ejemplo, para el tratamiento de heridas infectadas por *Acinetobacter*, por ejemplo, quemaduras.

Por la capacidad para tratar y prevenir infecciones de heridas, los oligómeros de alginato y los antibióticos de la invención, según se definen en la presente, pueden eliminar uno de los obstáculos para la curación de heridas y, por tanto, los oligómeros de alginato y los antibióticos de la invención, según se definen anteriormente, también son eficaces para la estimulación de la curación de heridas agudas y crónicas.

5 La estimulación de la curación significa que el tratamiento acelera el proceso de curación de la herida en cuestión (es decir, el avance de la herida a través de las tres etapas reconocidas del proceso de curación). La aceleración del proceso de curación puede manifestarse como un aumento en la velocidad de avance a través de una, dos o todas las etapas de curación (es decir, la etapa inflamatoria, la etapa proliferativa y/o la fase de remodelación). Si la herida es una herida crónica que se ha detenido en una de las etapas de curación, la aceleración puede manifestarse como el restablecimiento del proceso de curación lineal, secuencial, después de la detención. En otras palabras, el tratamiento desplaza la herida desde un estado de no curación a un estado en el que la herida comienza a avanzar a través de las etapas de curación. Este avance después del reinicio puede ser a una velocidad normal o incluso a una velocidad menor, comparado con la velocidad en que se curaría una herida aguda normal.

15 Los oligómeros de alginato y los antibióticos de la invención pueden utilizarse juntos (o en combinación o en conjunción) para tratar infecciones por *Acinetobacter*, tanto si se producen dentro o sobre el cuerpo. Así, en otra realización, la infección puede ser una infección por *Acinetobacter* de un dispositivo médico, en particular, un dispositivo médico interno, por ejemplo, tubos endotraqueales y de traqueotomía.

20 Los oligómeros de alginato y los antibióticos de la invención pueden utilizarse juntos (o en combinación o en conjunción) como agentes para el cuidado de la salud oral, por ejemplo, para el control de la placa dental, por ejemplo, para reducirla o prevenirla, para reducir o retrasar su desarrollo inhibiendo el crecimiento de organismos de *Acinetobacter* sobre dientes o prótesis dentales/orales. Los oligómeros de alginato y los antibióticos de la invención también pueden utilizarse juntos (o en combinación o en conjunción) para el tratamiento y la prevención de infecciones por *Acinetobacter* o enfermedades infecciosas que implican a organismos de *Acinetobacter* que pueden producirse en la cavidad oral, por ejemplo, gingivitis y periodontitis.

25 De modo conveniente, los oligómeros de alginato y/o los antibióticos pueden ser aplicados por cualquier sistema de administración para la salud oral/higiene oral. Esto puede realizarse mediante el uso de pastas dentales, geles dentales, espumas dentales y colutorios. Las dentaduras extraíbles y otras prótesis dentales extraíbles pueden tratarse fuera de la cavidad oral con las mismas composiciones u otras composiciones farmacéuticamente aceptables adecuadas. Los oligómeros de alginato y/o los antibióticos también pueden incorporarse a composiciones que se aplican a la cavidad oral (o se aplican a dentaduras extraíbles y otras prótesis dentales extraíbles fuera de la cavidad oral) para formar un revestimiento que persista sobre las superficies durante el tiempo, o que libere los oligómeros de alginato y/o los antibióticos desde la superficie revestida a lo largo del tiempo, y que inhibe el crecimiento de organismos de *Acinetobacter* en la cavidad oral y sobre las superficies de dentaduras extraíbles y otras prótesis dentales extraíbles.

35 Aunque el tratamiento de infecciones de *Acinetobacter* de los pulmones y del tracto respiratorio y todas las áreas del cuerpo es cubierto, en general, por la presente invención, en una realización, los usos médicos de la invención no se dirigen al tratamiento de (i) infecciones en el tracto respiratorio de pacientes que padecen COPD (enfermedades pulmonares obstructivas crónicas), en particular los senos y los pulmones, en particular para el tratamiento la fibrosis quística, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema, la bronquitis y la sinusitis; (iii) el oído medio de pacientes que padecen oído adhesivo; o (iii) el tracto reproductor de pacientes del género femenino con fertilidad alterada; o (iv) el tracto digestivo de pacientes con fallos en el tracto digestivo (por ejemplo, estreñimiento).

45 En realizaciones específicas de la invención, los oligómeros de alginato y los antibióticos, por ejemplo, antibióticos macrólidos, de la invención pueden utilizarse juntos (o en combinación o en conjunción) para el tratamiento de la endocarditis de válvulas nativas asociada con *Acinetobacter*, la otitis media aguda, la prostatitis bacteriana crónica, la neumonía (en particular, la neumonía asociada a ventiladores) asociadas con organismos de *Acinetobacter*; infecciones por *Acinetobacter* en enfermedades respiratorias (que pueden incluir COPD, COAD, COAP, neumonía, fibrosis quística y asma); e infecciones por *Acinetobacter* relacionadas con dispositivos asociadas con dispositivos médicos implantables o prostéticos (por ejemplo, endocarditis de válvulas prostéticas o infección de conductos o catéteres o articulaciones artificiales o sustituciones de tejidos o tubos endotraqueales o de traqueotomía).

50 En otras realizaciones, los oligómeros de alginato y los antibióticos de la invención se utilizan juntos para controlar infecciones de *Acinetobacter* en el ojo, por ejemplo, para reducirlas, o para prevenir, reducir o retrasar su desarrollo. En particular, el alginato y los antibióticos de la invención se utilizan juntos para tratar o prevenir la conjuntivitis bacteriana asociada con *Acinetobacter* y la queratoconjuntivitis seca resultante (también denominada ojo seco) que puede ser el resultado del bloqueo de la glándula lagrimal.

55 Tal como se mencionó previamente, en una realización, las anteriores infecciones por *Acinetobacter* y los trastornos asociados no son biopelículas, o no implican a biopelículas, en otras palabras, son infecciones que no son biopelículas. En otra realización, las anteriores infecciones de *Acinetobacter* y los trastornos asociados son biopelículas o implican a biopelículas.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona un método para combatir la contaminación por Acinetobacter de un sitio, comprendiendo dicho método poner en contacto el sitio y/o el organismo de Acinetobacter con una cantidad eficaz de un oligómero de alginato sustancialmente al mismo tiempo o antes de administrar una cantidad eficaz de un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido. Este método también puede describirse como un método para combatir la contaminación por Acinetobacter de un sitio, comprendiendo dicho método poner en contacto el sitio y/o el organismo de Acinetobacter con un oligómero de alginato junto con un antibiótico.
- 10 También se proporciona un oligómero de alginato para su uso junto (o en combinación o en conjunción) con un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, para su uso para combatir una contaminación por Acinetobacter de un sitio. Este método puede ser, en concreto, un método in vitro, y el sitio puede ser cualquier superficie o localización analizadas anteriormente.
- 15 Desde un punto de vista alternativo, en este aspecto la invención proporciona el uso de un oligómero de alginato para la fabricación de un medicamento para su uso junto con un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, para combatir la contaminación por Acinetobacter de un sitio. El medicamento también puede comprender un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido.
- 20 "Combatir la contaminación" incluye medidas o tratamientos preventivos y reactivos y, por tanto, cubre la prevención, así como la reducción, la limitación o la eliminación de la contaminación.
- "Contaminación" significa la presencia no deseada de un organismo de Acinetobacter en un sitio o localización concreto. Puede considerarse que la contaminación cubre la colonización de una localización por un organismo de Acinetobacter, es decir, el establecimiento de un organismo de Acinetobacter en una localización y la expansión del número de estos organismos mediante replicación o el reclutamiento de más organismos de Acinetobacter, que pueden ser del mismo tipo o de un tipo diferente. En una realización, el proceso de colonización no implica la formación de una biopelícula.
- 25 El sitio o la localización de la contaminación o la contaminación potencial no está limitado y puede ser cualquiera de diversos sitios o localizaciones descritos o mencionados anteriormente, por ejemplo, puede ser in vitro o in vivo, pero, en particular, este aspecto de la invención será un sitio o localización "in vitro" o "ex vivo" (es decir, un sitio o localización inanimado o abiótico). Sin embargo, el sitio o la localización puede estar en un sujeto, en cuyo caso se administran al sujeto cantidades farmacéuticamente eficaces del oligómero de alginato y del antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido.
- 30 En una realización concreta, este aspecto de la invención puede aplicarse a la descontaminación de materiales de desecho clínicos, científicos e industriales. En otra realización concreta, este aspecto de la invención puede utilizarse para descontaminar tejido de transplante (por ejemplo, corazón, pulmones, riñón, hígado, válvulas cardíacas, páncreas, intestino, tejido corneal, injertos arteriales y venosos y piel) y dispositivos médicos (por ejemplo, tubos endotraqueales y de traqueostomía) antes de la implantación. En otra realización, puede considerarse que este aspecto cubre el uso de oligómeros de alginato junto con antibióticos como agentes conservantes anti-Acinetobacter en materiales, en especial disoluciones y líquidos.
- 35 En otro aspecto, la invención proporciona un método para combatir una población de organismos de Acinetobacter, comprendiendo dicho método poner en contacto dichos organismos con una cantidad eficaz de un oligómero de alginato sustancialmente al mismo tiempo o antes de administrar una cantidad eficaz de un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido.
- 40 En una realización de este aspecto, el organismo de Acinetobacter o sus poblaciones no estarán en una biopelícula o no estarán en proceso de formación de una biopelícula. Por ejemplo, el organismo de Acinetobacter o sus poblaciones no serán capaces de formar una biopelícula o la pluralidad de organismos en la población no están en un número suficiente o en una etapa del ciclo vital que permita la formación de una biopelícula.
- 45 La población de organismos de Acinetobacter puede ser homogénea (es decir, contiene un único tipo de organismo de Acinetobacter) o puede ser heterogénea (es decir, contiene una pluralidad de tipos de organismos de Acinetobacter y/u otros microorganismos). Por ejemplo, cualquiera o todos los diversos microorganismos descritos anteriormente pueden encontrarse en la población. Algunos o todos los microorganismos en la población pueden ser patógenos. La población puede ser una población establecida o una población parcialmente establecida. En otras palabras, la localización que va a ser tratada previamente ha sido colonizada por al menos un microorganismo que se ha multiplicado o ha reclutado a otros microorganismos para establecer la población.
- 50 "Combatir una población de organismos de Acinetobacter" significa que se evita la formación de la población o se controla el crecimiento de la población.
- 55 El "control del crecimiento de una población de organismos de Acinetobacter" significa que la velocidad de expansión del número global de organismos de Acinetobacter en la población se reduce. Preferiblemente, la velocidad de expansión se reduce en al menos 50%, más preferiblemente al menos 75%, 85%, 95% o 99%. Lo más preferiblemente, la expansión generalmente se detiene o revierte, es decir, el número global de organismos de

Acinetobacter en la población se mantiene o reduce. Preferiblemente, el número global de organismos de Acinetobacter viables en la población se reduce en al menos 50%, más preferiblemente al menos 75%, 85%, 95% o 99%. Lo más preferiblemente, la población se erradica sustancial o completamente. Se erradica sustancialmente significa que la población contiene pocos o casi ningún organismo de Acinetobacter viable.

- 5 El control del crecimiento de la población puede lograrse, en una realización, controlando la velocidad de replicación de los organismos de Acinetobacter en la población. A este respecto, la velocidad de replicación de los organismos de Acinetobacter en la población preferiblemente se reduce en al menos 50%, más preferiblemente al menos 75%, 85%, 95% o 99%. Considerado de otro modo, preferiblemente la replicación sustancialmente cesa o casi se detiene.

- 10 Como alternativa, o además, el crecimiento de la población puede controlarse matando algunos o todos los organismos de Acinetobacter en la población.

"Evitar la formación de una población de Acinetobacter" significa que se evita que un pequeño número (un número de subpoblación) de organismos de Acinetobacter se expanda hasta alcanzar un tamaño de población, por ejemplo, evitando la replicación o matando los organismos de Acinetobacter que ya están presentes o que se añaden a los que ya están presentes.

- 15 El sitio o la localización de la población de organismos de Acinetobacter no está limitado y las diversas localizaciones descritas anteriormente se aplican en este caso también.

- 20 Así, los usos médicos incluidos en la presente invención pueden incluir el uso de oligómeros de alginato y antibióticos, por ejemplo, antibióticos macrólidos, para combatir poblaciones de Acinetobacter dentro de un sujeto. En este aspecto, la invención, por consiguiente, proporciona un método para combatir una población de organismos de Acinetobacter en un sujeto, comprendiendo dicho método poner en contacto dichos organismos con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un oligómero de alginato sustancialmente al mismo tiempo o antes de la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido.

- 25 El antibiótico puede aplicarse o administrarse de modo simultáneo con el oligómero de alginato, o de modo secuencial. Tal como se indicó anteriormente, en una realización, el antibiótico se administra al mismo tiempo o sustancialmente al mismo tiempo que el oligómero de alginato, y en otra realización, se administra después del oligómero de alginato. En otras realizaciones, el oligómero se administra por separado y después del antibiótico. Dentro del alcance de "sustancialmente al mismo tiempo" está la aplicación o la administración del antibiótico inmediatamente o casi inmediatamente antes o después del oligómero de alginato. La expresión "casi inmediatamente" puede considerarse que incluye la aplicación o la administración dentro de una hora de la aplicación o la administración previa, preferiblemente dentro de 30 minutos. Sin embargo, el antibiótico puede aplicarse o administrarse al menos 1 hora, al menos 3 horas, o al menos 6 horas o más después del oligómero de alginato. En estas realizaciones, el antibiótico puede aplicarse o administrarse con o sin una posterior aplicación de un oligómero de alginato. El oligómero de alginato puede aplicarse o administrarse en una pluralidad de aplicaciones antes o con el antibiótico, incluyendo, tal como se indicó anteriormente, una aplicación o una administración inmediatamente o casi inmediatamente después del antibiótico. En otras realizaciones, el antibiótico o antibióticos pueden administrarse, de modo conveniente, antes del oligómero de alginato, por ejemplo, al menos 1 hora, al menos 3 horas, al menos 6 horas antes del oligómero de alginato. En estas realizaciones, el oligómero de alginato puede aplicarse o administrarse con o sin una aplicación posterior del antibiótico. El antibiótico puede aplicarse o administrarse en una pluralidad de aplicaciones antes o con

- 40 También se proporciona un oligómero de alginato para su uso junto (o en combinación o en conjunción) con un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, para su uso para combatir una población de Acinetobacter en un sujeto.

- 45 Desde un punto de vista alternativo, este aspecto de la invención proporciona el uso de un oligómero de alginato para la fabricación de un medicamento para su uso junto con un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, para combatir una población de Acinetobacter en un sujeto. El medicamento también puede comprender un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido.

- 50 En una realización, el método de este aspecto de la invención puede comprender una etapa en la que el sujeto será diagnosticado como un candidato que puede beneficiarse de que se combata una población de organismos de Acinetobacter dentro de él. En otra realización, el método de la invención puede comprender también una etapa en la que se determine que la población de organismos de Acinetobacter que se va a combatir no es una biopelícula, o no está dentro o implica a una biopelícula.

Tal como se indicó anteriormente, el oligómero de alginato puede mejorar la eficacia del antibiótico contra organismos de Acinetobacter y, en particular, la eficacia del antibiótico para inhibir el crecimiento de organismos de Acinetobacter.

- 55 Mejorar la eficacia del antibiótico incluye cualquier aspecto de mejorar o potenciar la eficacia del antibiótico contra organismos de Acinetobacter, por ejemplo, de modo que el efecto anti-Acinetobacter del antibiótico aumente o se

potencie de cualquier forma frente al efecto del antibiótico que se observa en ausencia del oligómero de alginato. Esto puede observarse, por ejemplo, en un efecto más potente del antibiótico para inhibir el crecimiento de organismos de *Acinetobacter*, que se requiera menos antibiótico para lograr el mismo efecto que se observa en ausencia del oligómero de alginato, o en una mayor eficacia observada como una mayor velocidad de acción, o en la observación de un efecto inhibitor en menos tiempo que en ausencia del oligómero.

El "crecimiento de organismos de *Acinetobacter*" significa un aumento en el tamaño de un organismo de *Acinetobacter* o en la cantidad y/o el volumen de los constituyentes de un organismo de *Acinetobacter* (por ejemplo, la cantidad de ácido nucleico, la cantidad de proteínas, el número de núcleos, el número o tamaño de los orgánulos, el volumen del citoplasma) y un aumento en el número de organismos de *Acinetobacter*, es decir, un aumento en la replicación de los organismos de *Acinetobacter*.

Generalmente, el crecimiento de un organismo de *Acinetobacter* viene acompañado por el aumento de tamaño del organismo. El crecimiento de organismos de *Acinetobacter* puede medirse con técnicas habituales. Por ejemplo, puede utilizarse un examen microscópico de la morfología del microorganismo a lo largo del tiempo, o ensayos para medir los cambios en las cantidades de proteínas o ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN) en general, o los cambios en las cantidades de proteínas o ácidos nucleicos específicos. Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar con facilidad marcadores adecuados a los que seguir. De modo conveniente, los denominados genes constitutivos (por ejemplo, β -actina, GAPDH (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa), SDHA (succinato deshidrogenasa), HPRT1 (hipoxantina fosforribosil transferasa 1), HBS1L (proteína similar a HBS1), AHSP (proteína estabilizadora de alfa-hemoglobina), y β 2M (beta-2-microglobulina), ARN 16S y genes víricos, y sus productos de expresión pueden controlarse.

La "replicación de organismos de *Acinetobacter*" significa el acto mediante el cual se reproducen los organismos de *Acinetobacter*. Generalmente, esto se produce mediante fisión binaria, en la que un microorganismo se divide en dos. Para apoyar la división del microorganismo en dos, la fisión binaria normalmente viene precedida por el aumento de tamaño del microorganismo en división y por un aumento en la cantidad y/o el volumen de los constituyentes celulares. La replicación produce un aumento en el número de células y, así, después se puede emplear cualquier método para evaluar el número de microorganismos en una población. Otra opción es seguir el proceso a tiempo real mediante el examen visual con un microscopio. El tiempo que tarda un microorganismo en replicarse (es decir, producir otra versión de sí mismo) es el tiempo de generación. El tiempo de generación depende de las condiciones en las que se encuentra el organismo de *Acinetobacter*. La velocidad de replicación puede expresarse en términos del tiempo de generación.

La "inhibición del crecimiento de organismos de *Acinetobacter*" significa que el crecimiento mensurable (por ejemplo, replicación) de un organismo de *Acinetobacter*, o su velocidad, se reduce. Preferiblemente, el crecimiento mensurable (por ejemplo, replicación) de un organismo de *Acinetobacter*, o su velocidad, se reduce en al menos 50%, más preferiblemente al menos 60%, 70%, 80% o 90%, por ejemplo, al menos 95%. Preferiblemente, el crecimiento mensurable (por ejemplo, replicación) cesa. El crecimiento en términos del aumento del tamaño microbiano o la expansión, etc., puede ser inhibido independientemente de la replicación y viceversa.

Por consiguiente, las referencias a "mejorar la eficacia de un antibiótico para inhibir el crecimiento y/o la viabilidad de organismos de *Acinetobacter*", etc., pueden incluir que el oligómero de alginato hace que el antibiótico sea más eficaz en al menos dos veces, o al menos cuatro veces, al menos ocho veces, al menos dieciséis veces o al menos treinta y dos veces, para inhibir el crecimiento y/o la viabilidad bacteriana (por ejemplo, actuando como agente bacteriostático o bactericida). Dicho de otro modo, el oligómero puede al menos doblar, al menos cuadruplicar, al menos octuplicar, al menos sexdecuplicar o al menos duotrigenuplicar la eficacia del antibiótico para inhibir el crecimiento y/o la viabilidad de organismos de *Acinetobacter*. El efecto inhibitor del antibiótico puede medirse de modo conveniente evaluando la concentración mínima inhibitora (MIC), es decir, la concentración de antibiótico que inhibe completamente el crecimiento de los organismos de *Acinetobacter*. Una disminución hasta la mitad de la MIC se corresponde con una duplicación del efecto inhibitor del antibiótico. Una disminución hasta una cuarta parte de la MIC se corresponde con una cuadruplicación del efecto inhibitor.

Este aspecto también permite que la concentración del antibiótico administrada a un sujeto o aplicada a una localización pueda reducirse mientras se mantiene la misma eficacia contra organismos de *Acinetobacter*. Esto puede ser beneficioso si el antibiótico es caro o está asociado con efectos secundarios. La minimización del uso de antibióticos también es deseable para minimizar el desarrollo de resistencia. Según la invención, el uso de un oligómero de alginato, según se describió anteriormente, es decir, junto con el antibiótico, por ejemplo, al mismo tiempo o sustancialmente al mismo tiempo o antes de administrar el antibiótico, permite emplear el antibiótico a una concentración que sea menor que 50%, menor que 25%, menor que 10% o menor que 5% de la cantidad que normalmente se administra/aplica para lograr un nivel concreto de inhibición del crecimiento y/o viabilidad de los organismos de *Acinetobacter* en ausencia del oligómero de alginato.

En este aspecto, los oligómeros de alginato pueden ser cualquiera de los analizados y, en particular, los indicados como preferidos anteriormente, y los oligómeros de alginato se pondrán en contacto con los organismos de *Acinetobacter* y/o su localización a una concentración local de al menos 2%, al menos 4%, al menos 6%, al menos

8% o al menos 10% en peso por volumen.

La expresión "poner en contacto" incluye cualquier medio para administrar el oligómero de alginato y el antibiótico a un organismo de Acinetobacter, directa o indirectamente, y así cualquier medio para aplicar el oligómero de alginato y el antibiótico al organismo de Acinetobacter o exponer el organismo de Acinetobacter al oligómero de alginato y al antibiótico, por ejemplo, aplicar el oligómero de alginato y el antibiótico directamente al organismo de Acinetobacter, o administrar el oligómero de alginato y el antibiótico al sujeto dentro del cual o sobre el cual está presente el organismo de Acinetobacter, por ejemplo, sujetos con una infección por Acinetobacter.

Más en concreto, el organismo de Acinetobacter se pondrá en contacto con una cantidad eficaz del oligómero de alginato y el antibiótico, más en concreto con una cantidad del oligómero de alginato y una cantidad del antibiótico que juntos (o en combinación o en conjunción) inhiben el crecimiento y/o la viabilidad de los organismos de Acinetobacter y, por tanto, tratan o previenen la infección/contaminación.

Una "cantidad eficaz" del oligómero de alginato y el antibiótico es la cantidad del oligómero de alginato y la cantidad del antibiótico que juntos (o en combinación o en conjunción) proporcionan una inhibición mensurable del crecimiento y/o la viabilidad de un organismo de Acinetobacter o sus poblaciones. En ciertas realizaciones, puede considerarse que la "cantidad eficaz" del oligómero de alginato es la cantidad eficaz para aumentar la eficacia de un antibiótico y, en particular, la eficacia de un antibiótico para inhibir el crecimiento y/o la viabilidad de un organismo de Acinetobacter o sus poblaciones.

Una cantidad "farmacéuticamente eficaz" del oligómero de alginato y el antibiótico es la cantidad del oligómero de alginato y la cantidad del antibiótico que juntas (o en combinación o en conjunción) proporcionan una inhibición mensurable del crecimiento y/o la viabilidad de un organismo de Acinetobacter o sus poblaciones en o sobre un sujeto y/o un tratamiento o prevención mensurable de la infección de Acinetobacter que se está tratando.

Los expertos en la técnica pondrán determinar con facilidad cuál será la cantidad eficaz/farmacéuticamente eficaz del oligómero de alginato y del antibiótico, basándose en protocolos de dosis-respuesta habituales y, de modo conveniente, las técnicas habituales para evaluar la inhibición del crecimiento microbiano, etc., según se analizó anteriormente. Los expertos en la técnica también podrán, sin carga indebida, optimizar estas cantidades para maximizar los efectos combinatorios del oligómero de alginato y el antibiótico en sus sistemas diana.

Las dosis adecuadas del oligómero de alginato y del antibiótico variarán de un sujeto a otro y pueden ser determinadas por el médico o el veterinario según el peso, la edad y el sexo del sujeto, la gravedad del trastorno, la vía de administración y también el oligómero de alginato o el antibiótico concretos seleccionados. Generalmente, los oligómeros de alginato de la invención se aplicarán a la localización que se está sometiendo a tratamiento a una concentración local de al menos 0,5%, preferiblemente al menos 2% o al menos 4%, más preferiblemente al menos 6%, y lo más preferiblemente al menos 10% en peso por volumen. Generalmente, el antibiótico de la invención se aplicará a la localización que se está sometiendo a tratamiento a una concentración local de al menos 0,03125 µg/ml, preferiblemente al menos 0,0625, 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512, 1024, 2048 o 4096 µg/ml.

Un "tratamiento", cuando se emplea con relación al tratamiento de un trastorno médico/infección en un sujeto según la invención se emplea ampliamente en la presente para incluir cualquier efecto terapéutico, es decir cualquier efecto beneficioso sobre el trastorno o con relación a la infección. Así, no solo se incluye la erradicación o la eliminación de la infección, o la cura del sujeto o la infección, sino también una mejora en la infección o trastorno del sujeto. Así, se incluye, por ejemplo, una mejora en cualquier síntoma o señal de la infección o trastorno, o en cualquier indicador clínicamente aceptado de la infección/trastorno (por ejemplo, una disminución en el tamaño de la herida o una aceleración del tiempo de curación). Así, un tratamiento incluye la terapia curativa y paliativa, por ejemplo, de una infección/trastorno preexistente o diagnosticado, es decir, un tratamiento reactivo.

La "prevención", tal como se emplea en la presente, se refiere a cualquier efecto profiláctico o preventivo. Así, incluye retrasar, limitar, reducir o prevenir un trastorno (cuya referencia incluye la infección y la contaminación, si resulta aplicable, en los diferentes aspectos de la invención) o la aparición del trastorno, o uno o más de sus síntomas o sus indicaciones, por ejemplo, con relación al trastorno o síntoma o indicación antes del tratamiento profiláctico. Así, la profilaxis incluye explícitamente la prevención absoluta de la aparición o el desarrollo del trastorno, o sus síntomas o indicaciones, y cualquier retraso en la aparición o el desarrollo del trastorno o síntoma o indicación, o una reducción o una limitación sobre el desarrollo o el avance del trastorno o síntoma o indicación.

De modo específico, los oligómeros de alginato y los antibióticos de la invención pueden tomarse juntos (o en combinación o en conjunción) como un tratamiento profiláctico, por ejemplo, para prevenir, o al menos minimizar el riesgo de una infección o una contaminación por Acinetobacter.

El aspecto de la invención que trata sobre combatir (tratar o prevenir) una infección por Acinetobacter resulta de particular utilidad en el cuidado de pacientes hospitalizados, puesto que el riesgo de contraer una infección nosocomial por Acinetobacter (conocida normalmente como infección adquirida/relacionada con hospitales o infección asociada a los cuidados sanitarios) puede minimizarse con un régimen profiláctico de los oligómeros de

alginato y los antibióticos definidos en la presente. Este aspecto de la invención también es de particular utilidad para el cuidado de sujetos que sufren un traumatismo, sujetos con quemaduras y sujetos con heridas, todos los cuales, tal como se analizó anteriormente, son más susceptibles a una infección por *Acinetobacter* que un sujeto que no está afectado de modo similar.

- 5 En general, los sujetos que necesitan tratamiento o profilaxis según la invención serán diagnosticados como que sufren o están en riesgo de una infección por *Acinetobacter*, por ejemplo, se identifican como que tienen o están en riesgo de desarrollar una infección por *Acinetobacter*.

De modo específico, los oligómeros de alginato y los antibióticos de la invención pueden tomarse juntos (o en combinación o en conjunción) como un tratamiento profiláctico para prevenir, o al menos minimizar el riesgo de desarrollar una infección por *Acinetobacter* que incluye, por ejemplo, la infección de heridas por *Acinetobacter*; la endocarditis de válvulas nativas asociada con *Acinetobacter*, la otitis media aguda, la prostatitis bacteriana crónica, la periodontitis; infecciones por *Acinetobacter* del tracto respiratorio y pulmones (por ejemplo, fibrosis quística, COPD, COAD, COAP, neumonía, u otras enfermedades respiratorias); o infección de un dispositivo médico (por ejemplo, interno).

- 15 La invención incluye el uso de un único oligómero de alginato o una mezcla (multiplicidad/pluralidad) de diferentes oligómeros de alginato. Así, por ejemplo, puede utilizarse una combinación de diferentes oligómeros de alginato (por ejemplo, dos o más).

La invención incluye el uso de un único antibiótico o una mezcla (multiplicidad/pluralidad) de diferentes antibióticos. Así, por ejemplo, puede utilizarse una combinación de diferentes antibióticos (por ejemplo, dos o más).

- 20 En una realización ventajosa de la invención, los oligómeros de alginato y el antibiótico pueden utilizarse en los métodos de la invención junto o en combinación con otro agente antimicrobiano (en lo sucesivo "otro agente antimicrobiano").

En el contexto de un uso médico, dicho agente antimicrobiano puede ser cualquier agente antimicrobiano clínicamente útil y, en particular, un agente antibiótico o antivírico o antifúngico. En el contexto de los usos no clínicos, el agente antimicrobiano, de nuevo, puede ser cualquier agente antimicrobiano utilizado para estos fines, por ejemplo, cualquier agente desinfectante o antiséptico o limpiador o esterilizante. Los agentes pueden utilizarse por separado o juntos en la misma composición, de modo simultáneo o secuencial o por separado, por ejemplo, en cualquier intervalo de tiempo deseado.

- 25 Así, como ejemplo representativo, el otro agente antimicrobiano puede utilizarse después del oligómero de alginato y/o el antibiótico (por ejemplo, un antibiótico macrólido), pero un uso anterior o simultáneo o intermedio puede ser beneficioso en algunas circunstancias.

La elección de un agente antimicrobiano, por supuesto, debe ser apropiado para la localización que se está sometiendo al tratamiento pero pueden utilizarse, por ejemplo, agentes antimicrobianos, por ejemplo, antibióticos, antifúngicos, antivíricos, antisépticos y/o condiciones esterilizantes, tales como irradiación (por ejemplo, UV, rayos X, gamma), temperaturas extremas, y pH extremos.

- 30 Los antibióticos representativos incluyen los analizados anteriormente, en especial los indicados como preferidos. Los oligómeros de alginato también pueden potenciar los efectos antibióticos de estos otros antibióticos.

Los antisépticos representativos incluyen, pero no se limita a lejía de cloro (hipoclorito de sodio), compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio), peróxido de hidrógeno, compuestos de fenol (por ejemplo, TCP, triclosano), alcoholes (por ejemplo, etanol), Virkon™, compuestos de yodo (por ejemplo, povidona-yodo), compuestos de plata (por ejemplo, nano/micropartículas de plata elemental).

Los tensioactivos antimicrobianos son otra clase de antisépticos. Estos son compuestos que alteran las membranas celulares microbianas y otros componentes estructurales y, por tanto, inhiben el crecimiento y/o la viabilidad de los microorganismos. Los tensioactivos antimicrobianos y su uso en composiciones antimicrobianas son muy conocidos en la técnica; si fueran necesarias más indicaciones, el análisis de los tensioactivos antimicrobianos en "Preservative-free and self-preserving cosmetics and drugs - Principles and practice", ed. Kabara y Orth, Marcel Dekker, NY, NY, 1997, se incorpora explícitamente como referencia en su totalidad. Los tensioactivos antimicrobianos pueden ser aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a dodecilsulfato de sodio (laurilsulfato de sodio), ácido dodecylaminopropiónico de sodio, ricinoleato de sodio, ácidos biliares, sulfonatos de alquilarilo, Grillosan DS7911, amidosulfosuccinato de monoetanol del ácido undecilénico de disodio. Los ejemplos de tensioactivos catiónicos antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a los compuestos de amonio cuaternario, las aminimidias y los compuestos de clorhexidina. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a los monoésteres de ácidos grasos, los polietilenglicomonooésteres de ácido alquildihidroxibenzoico, derivados de glucosamina y dietanolamidas de N-lauroildipéptidos. Los ejemplos de tensioactivos anfóteros antimicrobianos

incluyen, pero no se limita a las alquilbetaínas, las alquilamidopropilbetaínas, los aminopropionatos de alquilo, los alquiliminodipropionatos y las alquilimidazolinás.

Los antifúngicos representativos incluyen, pero no se limitan a los polienos (por ejemplo, natamicina, rimocidina, filipina, nistatina, anfotericina B, candicina); los imidazoles (por ejemplo, miconazol, cetoconazol, clotrimazol, econazol, bifonazol, butoconazol, fenticonazol, isoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol); los triazoles (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, isavuconazol, ravuconazol, posaconazol, voriconazol, terconazol); las alilaminas (por ejemplo, terbinafina, amorolfina, naftifina, butenafina); y las equinocandinas (por ejemplo, anidulafungina, caspofungina, micafungina).

Los antivíricos representativos incluyen, pero no se limitan abacavir, aciclovir, adefovir, amantadina amprenavir, arbidol, atazanavir, atripla, boceprevir, cidofovir, combivir, darunavir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, famciclovir, fomivirseno, fosamprenavir, foscamet, fosfonet, ganciclovir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón de tipo III, interferón de tipo II interferón de tipo I, lamivudina, lopinavir, lovirida, maraviroc, moroxidina, nelfinavir, nevirapina, nexavir, oseltamivir, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirin, rimantadina, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir, y zidovudina.

El otro agente antimicrobiano, de modo conveniente, puede aplicarse antes, de modo simultáneo, después o entre el oligómero de alginato y/o el antibiótico. De modo conveniente, el otro agente antimicrobiano se aplica sustancialmente al mismo tiempo que el oligómero de alginato y/o el antibiótico o después. Por ejemplo, el otro agente antimicrobiano se aplica al menos 1 hora, preferiblemente al menos 3 horas, más preferiblemente al menos 5 y lo más preferiblemente al menos 6 horas después de administrar el oligómero de alginato y/o el antibiótico. En otras realizaciones, el otro antimicrobiano puede aplicarse o administrarse de modo conveniente antes del oligómero de alginato y/o del antibiótico, por ejemplo, al menos 1 hora, al menos 3 horas, al menos 6 horas antes del oligómero de alginato y/o del antibiótico. En estas realizaciones, el oligómero de alginato y/o el antibiótico pueden aplicarse o administrarse con o sin una posterior aplicación del otro antimicrobiano. Para optimizar el efecto antimicrobiano del otro agente antimicrobiano, este puede suministrarse (por ejemplo, administrarse o distribuirse) repetidamente en momentos del tiempo apropiados para el agente empleado. Los expertos en la técnica son capaces de diseñar una dosificación o régimen de utilización adecuado. En los tratamientos a largo plazo, el oligómero de alginato y/o el antibiótico también pueden utilizarse repetidamente. El oligómero de alginato puede aplicarse con tanta frecuencia como el antibiótico y/o el otro agente antimicrobiano, pero generalmente será aplicado con menos frecuencia. La frecuencia requerida dependerá de la localización del organismo de *Acinetobacter*, la composición de la colonia y el antimicrobiano utilizado, y los expertos en la técnica serán capaces de optimizar los patrones de dosificación o utilización para optimizar los resultados.

En una realización ventajosa, el oligómero de alginato y/o el antibiótico pueden utilizarse o aplicarse después de la eliminación o reducción física (por ejemplo, desbridamiento) de la colonia/población que contiene *Acinetobacter* que provoca la infección en la localización que está sometida a tratamiento. La población puede o no estar en una biopelícula.

Después de la eliminación, o de intentar eliminar la colonia/población que contiene *Acinetobacter*, la localización puede ponerse en contacto con el oligómero de alginato durante entre 0 y 24 horas, en concreto entre 2 y 12 horas, más en concreto entre 4 y 8 horas, lo más en concreto entre 5 y 7 horas, por ejemplo, 6 horas. Después de esto, puede aplicarse el antibiótico y, si se desea, el otro agente antimicrobiano. Este escenario puede resultar deseable o particularmente aplicable en un entorno clínico. En el caso de heridas infectadas por *Acinetobacter*, la duración de la incubación puede diseñarse de modo conveniente para corresponder a los cambios programados del vendaje de la herida.

La eliminación física de la colonia/población que contiene *Acinetobacter* puede realizarse mediante cualquier medio quirúrgico, mecánico o químico. De modo conveniente, esto puede ser mediante el uso de un líquido, gel, gel-sol, composiciones semisólidas o un gas aplicado a presión a la colonia/población, sonicación, láser o mediante un instrumento abrasivo. Una composición utilizada en la propia eliminación o como una disolución de lavado antes, durante o después, puede contener, de modo conveniente, el oligómero de alginato y/o el antibiótico.

Por consiguiente, en una realización específica, se proporciona una composición de desbridamiento o lavado, por ejemplo, una disolución para heridas que contenga un oligómero de alginato, en particular cualquier oligómero de alginato según se define en la presente y/o un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, en particular cualquier antibiótico macrólido según se define en la presente (por ejemplo, un macrólido, seleccionado preferiblemente de azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina o espiamicina), para su uso en los tratamientos y métodos de la invención. Esta composición de desbridamiento generalmente será una disolución estéril, en particular una disolución acuosa estéril o una disolución estéril basada en aceite, y puede contener también enzimas de proteólisis (por ejemplo, colagenasa, tripsina, pepsina, elastasa), una fase sólida abrasiva (por ejemplo, sílice coloidal, piedra pómez triturada, cáscaras vegetales o animales trituradas).

El uso de los oligómeros de alginato y del antibiótico en combinación o en conjunción con agentes

inmunoestimuladores también puede ser beneficioso para la aplicación de los métodos de la invención en una situación clínica. Estos agentes inmunoestimuladores pueden utilizarse de modo conveniente en momentos que se corresponden con los descritos anteriormente con relación a los agentes antimicrobianos y pueden utilizarse opcionalmente en combinación con un oligómero de alginato y/o el antibiótico y/u otro agente antimicrobiano. Los agentes inmunoestimuladores adecuados incluyen, pero no se limitan a citoquinas, por ejemplo, TNF, IL-1, IL-6, IL-8 y alginatos inmunoestimuladores, tales como alginatos con alto contenido en M, según se describe, por ejemplo, en los documentos US 5.169.840, WO91/11205 y WO03/045402, que se incorporan explícitamente como referencia en la presente en su totalidad, pero incluyen cualquier alginato con propiedades inmunoestimuladoras.

El uso de los oligómeros de alginato y del antibiótico en combinación o en conjunción con factores del crecimiento, por ejemplo, PDGF, FGF, EGF, TGF, hGF y enzimas también puede ser beneficioso en los usos médicos de la invención. Los ejemplos representativos de enzimas adecuadas incluyen, pero no se limitan a proteasas, por ejemplo, serina proteasas, metaloproteasas y cisteína proteasas (se listan ejemplos de estos tipos de proteasas en el documento EP0590746, cuyo contenido completo se incorpora como referencia en la presente); nucleasas, por ejemplo, ADNasa I y II, ARNasa A, H, II, III, P, PhyM, R; lipasas y enzimas capaces de degradar polisacáridos.

El uso de los oligómeros de alginato y del antibiótico en combinación o en conjunción con un agente reductor de la viscosidad mucósica fisiológicamente tolerable también puede ser beneficioso, por ejemplo, una enzima que rompe ácidos nucleicos (por ejemplo, ADNasa, tal como ADNasa I), gelsolina, un agente reductor de tiol, una acetilcisteína, cloruro de sodio, un polisacárido de bajo peso molecular no cargado (por ejemplo, dextrano), arginina (u otros precursores de óxido nítrico o estimulantes de la síntesis), o un poliaminoácido aniónico (por ejemplo, poliASP o poliGLU). El ambroxol, romhexina, carbocisteína, domiodol, eprazinona, erdosteína, letosteína, mesna, neltexina, sobrerol, estepronina, tiopronina, son mucolíticos específicos que pueden mencionarse.

El uso de los oligómeros de alginato y del antibiótico en combinación o en conjunción con alfa-bloqueantes también puede ser beneficioso para los usos médicos de la invención, en especial para el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica. Los ejemplos representativos de alfa-bloqueantes adecuados incluyen, pero no se limitan a los alfa-1-bloqueantes selectivos (por ejemplo, doxazosina, dilodosina, prazosina, tamsulosina, alfuzosina, terazosina), y los bloqueantes adrenérgicos no selectivos (por ejemplo, fenoxibenzamina, fentolamina).

El uso de los oligómeros de alginato y del antibiótico en combinación o en conjunción con broncodilatadores también puede ser beneficioso para los usos médicos de la invención, en especial para el tratamiento de enfermedades respiratorias asociadas con organismos de Acinetobacter (que pueden incluir COPD, COAD, COAP, neumonía, fibrosis quística, enfisema y asma). Los ejemplos representativos de broncodilatadores adecuados incluyen, pero no se limitan a β 2-agonistas (por ejemplo, pirbuterol, epinefrina, salbutamol, salmeterol, levosalbutamol, clenbuterol), los anticolinérgicos (por ejemplo, ipratropio, oxitropio, tiotropio) y teofilina.

El uso de los oligómeros de alginato y del antibiótico en combinación o en conjunción con corticosteroides también puede ser beneficioso para los usos médicos de la invención, en especial para el tratamiento de enfermedades respiratorias asociadas con organismos de Acinetobacter (que pueden incluir COPD, COAD, COAP, neumonía, fibrosis quística, enfisema y asma). Los ejemplos representativos de corticosteroides adecuados incluyen, pero no se limitan a prednisona, flunisolida, triamcinolona, fluticasona, budesonida, mometasona, beclometasona, amcinonida, budesonida, desonida, fluocinonida, fluocinolona, halcinonida, hidrocortisona, cortisona, tixocortol, prednisolona, metilprednisolona, prednisona, betametasona, dexametasona, fluocortolona, aclometasona, prednicarato, clobetasona, clobetasol, y fluprednidenol.

Los oligómeros de alginato y el antibiótico pueden utilizarse opcionalmente con cualquier otro agente terapéuticamente activo que pueda quererse utilizar, por ejemplo, un agente antimicrobiano, un agente antiinflamatorio (por ejemplo, un esteroide antiinflamatorio), un agente inmunoestimulador, un agente reductor de la viscosidad mucósica, un inhibidor del crecimiento o una enzima o un alfa-bloqueante, un broncodilatador o un corticosteroide. El uso combinado de un oligómero de alginato y un antibiótico con otro agente terapéuticamente activo (por ejemplo, un agente antimicrobiano o antiinflamatorio, un agente inmunoestimulador, un agente reductor de la viscosidad mucósica, un inhibidor del crecimiento o una enzima o un alfa-bloqueante, un broncodilatador o un corticosteroide) puede mejorar los efectos clínicos del agente activo y esto puede permitir, de forma ventajosa, reducir la dosis (por ejemplo, la dosis habitual o normal) del otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, puede utilizarse a su dosis normal o habitual o a una dosis menor, por ejemplo, hasta 50% (o al 50%) de su dosis normal.

En el caso de un uso médico, los oligómeros de alginato y los antibióticos de la invención pueden administrarse al sujeto en cualquier forma conveniente o mediante cualquier medio conveniente, por ejemplo, por vía tópica, oral, parenteral, entérica, o mediante inhalación. Preferiblemente, el alginato y los antibióticos se administrarán por vía tópica, oral o parenteral o mediante inhalación. No es necesario que los oligómeros de alginato y los antibióticos estén en la misma composición y no es necesario que se administren a través de la misma vía. En algunos casos, se preferirá que no se administren a través de la misma vía.

Los expertos en la técnica serán capaces de formular los oligómeros de alginato y los antibióticos de la invención en composiciones farmacéuticas que estén adaptada para estas vías de administración según cualquiera de los métodos convencionales conocidos en la técnica y ampliamente descritos en la bibliografía.

Por tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en cualquiera de los métodos o usos mencionados anteriormente que comprende un oligómero de alginato, según se define en la presente, junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Esta composición también puede comprender un antibiótico, según se define en la presente.

- 5 Por tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en cualquiera de los métodos o usos mencionados anteriormente que comprende un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, según se define en la presente, junto con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Esta composición también puede comprender un oligómero de alginato, según se define en la presente.

10 El ingrediente activo puede estar incorporado, opcionalmente junto con otros agentes activos, con uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes convencionales, para producir preparaciones galénicas convencionales, tales como comprimidos, píldoras, polvos (por ejemplo, polvos inhalables), pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pulverizados (por ejemplo, pulverizados nasales), composiciones para su uso en nebulizadores, ungüentos, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, disoluciones inyectables estériles, polvos envasados estériles, y similares. Las composiciones inhalables estériles deben mencionarse en particular para su uso para el tratamiento de enfermedades respiratorias asociadas con organismos de *Acinetobacter* (que pueden incluir COPD, COAD, COAP, neumonía, fibrosis quística, enfisema y asma).

20 Los ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados son lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos inertes, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, agua, agua/etanol, agua/glicol, agua/polietileno, agua salina hipertónica, glicol, propilenglicol, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo, hidroxibenzoatos de propilo, talco, estearato de magnesio, aceite mineral o sustancias grasas, tales como grasa dura o sus mezclas adecuadas. Los excipientes y diluyentes que pueden mencionarse son manitol y agua salina hipertónica (disolución salina).

25 Las composiciones también pueden contener agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, agentes suspensores, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y similares.

30 Tal como se analizó anteriormente, los oligómeros de alginato y los antibióticos propuestos para su uso según la invención pueden utilizarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, pueden administrarse juntos, en una única composición o formulación farmacéutica, o por separado (es decir, para la administración por separado, secuencial o simultánea). Así, los oligómeros de alginato y/o los antibióticos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, en un kit farmacéutico o como un producto combinado ("combinación").

35 Así, otro aspecto de la presente invención proporciona un producto que contiene un oligómero de alginato y/o un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, según se define en la presente, y otro agente activo, como una preparación combinada para un uso separado, simultáneo o secuencial (por ejemplo, la aplicación a un organismo de *Acinetobacter* y/o la administración a un sujeto o localización) para inhibir el crecimiento y/o la viabilidad de organismos de *Acinetobacter*, combatir la contaminación por *Acinetobacter* en una localización, combatir una población de organismos de *Acinetobacter* y, en particular, el tratamiento de una infección por *Acinetobacter* en un sujeto.

40 Pueden incluirse otros agentes terapéuticamente activos en las composiciones farmacéuticas, según se analizó anteriormente con relación a las anteriores terapias de combinación.

45 La invención también proporciona productos (por ejemplo, un kit farmacéutico o un producto combinado ("combinación")) o composiciones (por ejemplo, una composición farmacéutica), en los que el producto o la composición comprende un oligómero de alginato, según se define en la presente, y un antibiótico, por ejemplo, seleccionado del grupo de azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, troleandomicina, aztreonamo, imipenemo, meropenemo, ertapenemo, doripenemo, panipenemo/betamiprona, biapenemo, PZ-601, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, bacitracina, colistina, polimixina B, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, y trovafloxacina. Preferiblemente, el antibiótico se selecciona del grupo de ceftazidima, imipenemo/cilastatina, meropenemo, aztreonamo, oxitetraciclina, colistina, azitromicina y ciprofloxacina, preferiblemente es azitromicina. Por ejemplo, el antibiótico puede seleccionarse de amicacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina, carbomicina A, josamicina, quitasamicina, midecamicina, oleandomicina, espiramicina, tilosina, troleandomicina, aztreonamo, imipenemo, meropenemo, ertapenemo, doripenemo, panipenemo/betamiprona, biapenemo, PZ-601, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, bacitracina, colistina, polimixina B, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, y trovafloxacina. En particular, el antibiótico puede seleccionarse de ceftazidima, imipenemo/cilastatina, meropenemo, aztreonamo, oxitetraciclina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina,

espiramicina y ciprofloxacina, y se prefiere particularmente que el antibiótico se seleccione de ceftazidima, imipenemo/cilastatina, meropenemo, aztreonamo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina y ciprofloxacina. Más preferiblemente, el antibiótico se selecciona de aztreonamo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina y ciprofloxacina. En otras realizaciones, el antibiótico utilizado no es tobramicina, amicacina y/o colistina. En otras realizaciones, el antibiótico utilizado no es un aminoglicósido o un antibiótico polipeptídico. En otras realizaciones, el antibiótico utilizado no es un antibiótico que tiene una carga positiva las bajo condiciones en las que se va a utilizar con el oligómero de alginato, por ejemplo, antibióticos con al menos 3, por ejemplo, al menos 4, 5, 6 o 7 grupos amino (-NH₂).

En realizaciones preferidas, el producto o la composición comprende un oligómero de alginato, según se define en la presente, y un antibiótico macrólido, por ejemplo, seleccionado del grupo de azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina, carbomicina A, josamicina, quitasamicina, midecamicina, oleandomicina, espiramicina, troleandromicina, tilosina. Preferiblemente, el antibiótico macrólido es un macrólido de azalida, preferiblemente azitromicina.

Estos productos y composiciones se contemplan específicamente para su uso en los métodos de la invención. Los productos y las composiciones pueden ser farmacéuticas o no farmacéuticas. Por tanto, los productos y las composiciones de este aspecto de la invención pueden utilizarse en cualquiera de los métodos de la invención.

También se contempla el uso de los oligómeros de alginato, según se definen en la presente, para fabricar dichos productos farmacéuticos y composiciones farmacéuticas para su uso en los métodos médicos de la invención.

También pueden incorporarse otros agentes activos. El análisis anterior y siguiente de otros agentes activos y excipientes y similares es directamente aplicable, en su totalidad, a este aspecto de la invención.

En algunos casos, puede resultar beneficioso administrar los oligómeros de alginato y/o los antibióticos, según se definen en la presente, a animales, por ejemplo, para estimular el crecimiento/la ganancia de peso. La administración puede lograrse en forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente pero, de modo conveniente, los oligómeros de alginato y/o los antibióticos, según se definen en la presente, pueden utilizarse como un aditivo para piensos convencional, es decir, un producto que se añade al pienso del animal en pequeñas cantidades sin trascendencia desde el punto de vista nutricional. El uso de aditivos para piensos en piensos para animales está bien establecido, y para los expertos en la técnica será totalmente habitual determinar y utilizar cantidades apropiadas de los alginatos de la invención para lograr los efectos deseados, por ejemplo, crecimiento/ganancia de peso.

El contenido relativo del oligómero de alginato y el antibiótico puede variar dependiendo de la dosificación requerida y del régimen de dosificación que se está siguiendo, y esto dependerá del sujeto que se va a tratar y de la localización y la identidad del Acinetobacter y/o los constituyentes de la contaminación de Acinetobacter o la población que contiene Acinetobacter. Preferiblemente, la composición comprenderá una cantidad de oligómero de alginato que proporcione un aumento mensurable en la eficacia del antibiótico para inhibir el crecimiento y/o la viabilidad de los organismos de Acinetobacter, por ejemplo, una cantidad del oligómero de alginato que al menos doble, al menos cuadruple, al menos octuple, al menos sexdecuple o al menos duotrigecuple la eficacia del antibiótico macrólido para inhibir el crecimiento y/o la viabilidad de los organismos de Acinetobacter. Dicho de otra forma, la composición comprenderá una cantidad de oligómero de alginato y una cantidad de antibiótico que proporcione un tratamiento mensurable de la infección que se está tratando.

Preferiblemente, la composición o el producto comprenderá suficiente oligómero de alginato de forma que, tras la administración a un sujeto o la aplicación a una localización, la concentración local del oligómero será de al menos 2%, preferiblemente al menos 4%, 6% u 8%, y lo más preferiblemente al menos 10% (en peso por volumen). El antibiótico preferiblemente estará presente en una cantidad que sea suficiente para proporcionar una concentración local de al menos 0,03125 µg/ml, preferiblemente al menos 0,0625, 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512, 1024, 2048 o 4096 µg/ml. Los expertos en la técnica sabrán que las cantidades de oligómero de alginato y/o antibiótico pueden reducirse si se sigue un régimen de dosificación múltiple o aumentarse para minimizar el número de administraciones o aplicaciones.

Las composiciones y los productos de este aspecto generalmente comprenderán entre 1% y 99%, entre 5% y 95%, entre 10% y 90%, o entre 25% y 75% de oligómero de alginato, y entre 1% y 99%, entre 5% y 95%, entre 10% y 90%, o entre 25% y 75% de antibiótico macrólido, teniendo en cuenta otros ingredientes.

Las formas de administración parenteral, por ejemplo, disoluciones intravenosas, deben ser estériles y estar exentas de agentes fisiológicamente inaceptable, y deben tener baja osmolaridad para minimizar la irritación u otros efectos adversos tras la administración y, así, las disoluciones deben ser preferiblemente isotónicas o ligeramente hipertónicas, por ejemplo, agua salina hipertónica (disolución salina). Los vehículos adecuados incluyen vehículos acuosos que habitualmente se utilizan para administrar disoluciones parenterales, tales como inyección de cloruro de sodio, inyección de disolución de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, inyección de disolución de Ringer lactada y otras disoluciones, tales como las que se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª ed., Easton, Mack Publishing Co., pp. 1405-1412 y 1461-1487 (1975), y The National

Formulary XIV, 14^a ed., Washington, American Pharmaceutical Association (1975). Las disoluciones pueden contener conservantes, agentes antimicrobianos, tampones y antioxidantes que se emplean de modo convencional para disoluciones parenterales, excipientes y otros aditivos que sean compatibles con los biopolímeros y que no interfieran con la fabricación, la conservación o el uso de los productos.

5 Para la administración tópica, el oligómero de alginato y/o el antibiótico pueden incorporarse en cremas, ungüentos, geles, parches transdérmicos y similares. Los oligómeros de alginato y/o el antibiótico también pueden incorporarse en vendajes médicos, por ejemplo, vendajes para heridas, por ejemplo, vendajes tejidos (por ejemplo, un tejido) o vendajes no tejidos (por ejemplo, geles o vendajes con un componente de gel). El uso de polímeros de alginato en vendajes es conocido, y estos vendajes, o incluso cualquier vendaje, también pueden incorporar los oligómeros de alginato de la invención.

10 Por consiguiente, en otra realización específica, la invención proporciona también un vendaje para heridas que comprende un oligómero de alginato (que puede ser cualquier oligómero de alginato según se define en la presente) y/o un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido (que puede ser cualquier antibiótico o antibiótico macrólido, según se define en la presente), para su uso, cuando resulte apropiado, en los tratamientos y los métodos de la invención.

15 Otros sistemas tópicos que se consideran adecuados son los sistemas de transporte de fármacos in situ, por ejemplo, geles en los que se forman matrices de gel cristalino líquidas, amorfas, semisólidas o sólidas in situ y que pueden comprender el oligómero de alginato y/o el antibiótico. Estas matrices pueden diseñarse de modo conveniente para controlar la liberación del oligómero de alginato y/o del antibiótico desde la matriz, por ejemplo, la liberación puede ser retrasada y/o sostenida a lo largo de un periodo de tiempo elegido. Estos sistemas pueden formar geles solo después de ponerse en contacto con tejidos o fluidos biológicos. Generalmente, los geles son bioadhesivos. La administración a un sitio del cuerpo que puede retener o que puede adaptarse para que retenga la composición de pregel puede realizarse mediante esta técnica de administración. Estos sistemas se describen en el documento WO 2005/023176.

20 Para la aplicación a superficies orales, bucales y dentales, se mencionan específicamente las pastas de dientes, los geles dentales, las espumas dentales y los colutorios. Así, en un aspecto concreto se incluye una composición para el cuidado de la salud oral, o la higiene oral, que comprende un oligómero de alginato y un antibiótico (que puede ser cualquier oligómero de alginato o antibiótico, según se define en la presente), en particular un colutorio, una pasta de dientes, un gel dental o una espuma dental para su uso, cuando resulte apropiado, en los tratamientos y los métodos de la invención.

25 También deben mencionarse las composiciones inhalables. La formulación de composiciones adecuadas para la inhalación resulta habitual para los expertos en la técnica y lleva tiempo siendo una práctica convencional para el tratamiento de las enfermedades respiratorias. Las composiciones inhalables, por ejemplo, pueden tomar la forma de polvos inhalables, disoluciones o suspensiones. Los expertos en la técnica podrán seleccionar el tipo de sistema de administración más apropiado para sus necesidades y serán capaces de preparar formulaciones adecuadas de los alginatos y/o los antibióticos de la invención para su uso en este sistema. Se prefieren particularmente las formulaciones en polvo inhalables y las disoluciones nebulizables sin propelentes.

30 Tal como se indicó anteriormente, una composición de la invención preferida es una composición de desbridamiento que se emplea en un proceso de desbridamiento para eliminar una colonia o una población de organismos de Acinetobacter, por ejemplo, de un tejido. Generalmente, dicha composición será una composición líquida, pero pueden utilizarse composiciones de gel, gel-sol o semisólidas. La composición puede utilizarse para desbridar la colonia/población (por ejemplo, mediante la aplicación al tejido bajo presión) y/o puede utilizarse para bañar el tejido antes, durante y/o después del desbridamiento por otros medios, tales como mediante procesos quirúrgicos, mecánicos o químicos. Los expertos en la técnica pueden formular con facilidad composiciones de desbridamiento según la invención.

35 En el caso de organismos de Acinetobacter sobre una superficie inanimada o en un material inanimado, el oligómero de alginato y/o el antibiótico pueden aplicarse a la superficie o material que se va a tratar en cualquier composición o formulación conveniente, o mediante cualquier medio conveniente. Así, el oligómero de alginato y/o el antibiótico pueden estar en una forma líquida, de gel, gel-sol, semisólida o sólida (por ejemplo, disoluciones, suspensiones, homogeneizados, emulsiones, pastas, polvos, aerosoles, vapores). Generalmente, las composiciones para tratar dichas superficies o materiales inanimados serán una composición no farmacéuticamente aceptable. La elección de la forma de la composición vendrá dictada por la identidad del organismo de Acinetobacter sobre la superficie o en el material y la localización de la superficie o el material. Por ejemplo, si la localización es un conducto de fluidos, puede resultar conveniente aplicar una composición fluida. También puede preferirse utilizar una composición que persista sobre la superficie o en la parte del conducto de fluidos que se va a tratar, pero que no lixivie hacia el fluido de uso normal, por ejemplo, un gel adhesivo. Los expertos en la técnica pueden preparar con facilidad composiciones adecuadas a partir de este conocimiento general común. Por ejemplo, el oligómero de alginato y/o el antibiótico pueden añadirse a una formulación de pintura y aplicarse sobre la superficie que se va a tratar, por ejemplo, el casco de un barco u otra parte de la estructura de un barco que esté expuesta al agua, o a un edificio o a

cualquiera de sus partes, un tanque (por ejemplo, un tanque de almacenamiento o de procesamiento), o a cualquier parte de cualquier maquinaria industrial. Estas composiciones, de modo conveniente, también pueden comprender otro agente antimicrobiano, tal como se describió anteriormente, por ejemplo, un antibiótico, lejía de cloro, TCP, etanol, Virkon™, povidona-yodo, compuestos de plata, tensioactivos antimicrobianos, etc. Puesto que no es necesario que las composiciones sean farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse antimicrobianos más potentes, tomando en cuenta los daños a las superficies, la contaminación ambiental, la seguridad del usuario y la contaminación de la superficie tratada y la interacción con los otros componentes de la composición.

Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de la administración al sujeto/superficie, empleando procedimientos muy conocidos en la técnica. También se prefieren las composiciones adhesivas. Unas formulaciones adhesivas, de liberación sostenida y/o retrasada pueden ser particularmente convenientes.

En otro aspecto, la invención proporciona productos susceptibles de contaminación/colonización por organismos de *Acinetobacter*, cuyas superficies susceptibles han sido pretratadas con un oligómero de alginato y/o un antibiótico, por ejemplo, un antibiótico macrólido, según se define en la presente.

"Pretratado" significa que la superficie susceptible se expone a un oligómero de alginato y/o un antibiótico antes de la exposición a un organismo de *Acinetobacter*, y que el oligómero de alginato y/o el antibiótico persiste sobre la superficie durante un tiempo suficiente como para evitar la contaminación/colonización por un organismo de *Acinetobacter* durante un tiempo apreciable. Preferiblemente, el oligómero de alginato y/o el antibiótico persistirán durante sustancialmente la vida útil de la superficie, por ejemplo, el pretratamiento produce un revestimiento sustancialmente permanente de un oligómero de alginato y/o un antibiótico. Así, una superficie/producto pretratados son aquellos a los cuales se aplica el oligómero de alginato y/o el antibiótico y sobre el cual permanecen. Esta superficie/producto puede ser una superficie/producto revestido.

Los ejemplos no limitantes de productos y superficies susceptibles a una contaminación/colonización por organismos de *Acinetobacter* se han descrito anteriormente. Pueden mencionarse en particular los dispositivos médicos y quirúrgicos (por ejemplo, tubos endotraqueales o de traqueostomía) y los equipos de procesamiento, conservación o dispensación de alimentos o bebidas.

El pretratamiento puede lograrse mediante cualquier medio conveniente, por ejemplo, cualquier forma de aplicar el oligómero de alginato y el antibiótico a la superficie, de forma notable revistiendo la superficie, por ejemplo, secado por pulverización, revestimiento polimérico con un polímero que incorpora el oligómero de alginato y/o el antibiótico, y la pintura, el barnizado o el lacado con formulaciones de pintura, barniz o laca que contienen el oligómero de alginato y/o el antibiótico. Esta composición de "revestimiento" (por ejemplo, un pintura, un barniz o una laca) que contiene un oligómero de alginato y/o un antibiótico representa otro aspecto de la presente invención. Como alternativa, el oligómero de alginato y el antibiótico pueden incorporarse en el material a partir del cual se fabrica el objeto o sus partes susceptibles. Esta estrategia es adecuada para objetos, o sus partes constituyentes, fabricados a partir de polímeros, tales como plásticos y siliconas, por ejemplo, los dispositivos médicos y quirúrgicos descritos anteriormente. Esto puede incluir cualquier tipo de conducto, incluyendo catéteres (por ejemplo, catéteres urinarios y venosos centrales), dispositivos prostéticos, por ejemplo, válvulas cardíacas, articulaciones artificiales, dientes postizos, coronas dentales, fundas dentales e implantes de tejidos blandos (por ejemplo, implantes de mama, glúteos y labios). Se incluye cualquier tipo de dispositivo médico implantable (o "interno") (por ejemplo, implantes de estenosis, dispositivos intrauterinos, marcapasos, tubos de inbutación (por ejemplo, tubos endotraqueales o de traqueostomía), prótesis o dispositivos prostéticos, conductos o catéteres). Otros productos incluyen superficies o equipos de procesamiento, preparación, conservación o dispensación de alimentos o bebidas, tanques, cintas transportadoras, suelos, desagües, dispositivos de enfriamiento, neveras, superficies de equipamientos, paredes, válvulas, cinturones, tuberías, conductos de aire acondicionado, aparatos de enfriamiento, líneas de dispensación de alimentos o bebidas, intercambiadores de calor, cascos de barcos o cualquier parte de la estructura de un barco que esté expuesta al agua, líneas para agua dentales, conductos de perforación para petróleo, lentes de contacto y recipientes de almacenamiento.

La invención se describirá más a fondo haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Efecto de fragmentos de G de oligómeros de alginato sobre las concentraciones mínimas inhibitorias de ceftazidima o ciprofloxacina en combinación con diferentes concentraciones de azitromicina

Cepas bacterianas

Acinetobacter baumannii resistente a múltiples fármacos aislado de una fuente en Libia.

Staphylococcus aureus NCTC 6571 MIC CEPA CONTROL (Staph. Oxford)

Productos químicos y medios bacterianos

Después de su retirada de una conservación a -80 °C, las colonias bacterianas se cultivaron sobre agar sangre con sangre de oveja al 5%, y se utilizaron para inocular caldo de cultivo de soja triptona (TSB) para un crecimiento durante la noche. Los antibióticos se diluyeron en caldo de cultivo Mueller-Hinton con ajuste de cationes (CAMHB) o CAMHB con fragmentos de G (Oligo CF-5/20, 90-95% de restos G) al 2%, 6% o 10%. Los antibióticos con calidad farmacéutica se obtuvieron en Sigma-Aldrich. Los fragmentos de G OligoG CF-5/20 fueron suministrados por Algipharma.

Ensayo de la concentración mínima inhibidora (Jorgensen et al. Manual of Clinical Microbiology, 7ª ed., Washington, D.C, American Society for Microbiology, 1999: 1526-1543)

Cultivos bacterianos cultivados durante la noche según se describió anteriormente fueron diluidos en agua estéril hasta que la DO625 alcanzó entre 0,08 y 0,10 para confirmar que la densidad celular era equivalente a 0,5 de patrón McFarland.

Se prepararon diluciones en serie en dos veces de ciprofloxacina y en dos veces de ceftazidima en CAMHB o CAMHB suplementado con azitromicina a 4 µg/ml o 8 µg/ml, y colocaron fragmentos de G (Oligo CF-5/20, 90-95% de restos G) al 0%, 2%, 6% o 10% en pocillos por duplicado de placas de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano (100 µl en cada pocillo). Se empleó la ceftazidima a 0-1024 µg ml-1 y se empleó la ciprofloxacina a 0-256 µg ml-1.

Los cultivos bacterianos a 0,5 de patrón McFarland se diluyeron en diez veces en CAMHB y se añadieron 5 µl a las placas de microtitulación que contienen las diluciones en serie del antibiótico. Las placas se envolvieron en parapelícula y se incubaron a 37 °C durante 16-20 horas. Se determinaron los valores de MIC para cada antibiótico como la concentración menor a la cual no se produce un crecimiento visible. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Cepa	%G	Antibiótico y valor MIC µg/ml			
		Ceftazidima con azitromicina a 4 µg/ml	Ceftazidima con azitromicina a 8 µg/ml	Ciprofloxacina con azitromicina a 4 µg/ml	Ciprofloxacina con azitromicina a 4 µg/ml
A. bau.	0G	1024	512	128	128
	+2%G	< 4 µg/ml Az	< 8 µg/ml Az	64 Crp, 4 Az	< 8 µg/ml Az
	+6%G	< 4 µg/ml Az	< 8 µg/ml Az	< 4 µg/ml Az	< 8 µg/ml Az
	+10%G	< 4 µg/ml Az	< 8 µg/ml Az	< 4 µg/ml Az	< 8 µg/ml Az
S. aur.	0G	< 4 µg/ml Az	< 8 µg/ml Az	< 4 µg/ml Az	< 8 µg/ml Az
	+2%G	< 4 µg/ml Az	< 8 µg/ml Az	< 4 µg/ml Az	< 8 µg/ml Az
	+6%G	< 4 µg/ml Az	< 8 µg/ml Az	< 4 µg/ml Az	< 8 µg/ml Az
	+10%G	< 4 µg/ml Az	< 8 µg/ml Az	< 4 µg/ml Az	< 8 µg/ml Az

Estos datos demuestran que el crecimiento de esta cepa de Acinetobacter baumannii puede ser inhibido completamente por una combinación de azitromicina 4 µg/ml y 2% o más de fragmentos de G. En ausencia de fragmentos de G, la azitromicina a 4 µg/ml y a 8 µg/ml no fue capaz de inhibir el crecimiento, y la inhibición solo pudo conseguirse mediante la adición de otro antibiótico (ceftazidina o ciprofloxacina).

Puede concluirse que los oligómeros de alginato (por ejemplo, fragmentos de G) potencian la eficacia de la azitromicina contra Acinetobacter baumannii y, en particular, los oligómeros de alginato (por ejemplo, fragmentos de G) potencian la eficacia de la azitromicina para inhibir el crecimiento de Acinetobacter baumannii. Por tanto, se predice que el uso de azitromicina junto con oligómeros de alginato (por ejemplo, fragmentos de G) constituirá un tratamiento muy eficaz para infecciones y contaminación por Acinetobacter.

Ejemplo 2

Se repitió el estudio del ejemplo 1 utilizando azitromicina a 1 o 2 µg/ml y sobre una cepa MDR de Pseudomonas aeruginosa. Los resultados aparecen en la tabla 2.

Tabla 2. Concentraciones mínimas inhibitoras (MIC) de dos antibióticos en combinación entre sí (azitromicina con ceftazidima o con ciprofloxacina) para cepas resistentes a múltiples fármacos (MDR) de Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter baumannii en presencia de concentraciones variables de OligoCF-5/20 (al 0-10%) (los valores de MIC se expresan en µg ml-1)

Antibiótico		V1*	V4*
		MDR R22 PA (China)	ACB (Libia)
Ceftazidima con azitromicina a 8 µg/ml	0G	256	512
	+2%G	128	< 8µg/ml Az
	+6%G	32	< 8µg/ml Az
	+10%G	16	< 8µg/ml Az
Ceftazidima con azitromicina a 4 µg/ml	0G	128	1024
	+2%G	128	< 4 µg/ml Az
	+6%G	64	< 4 µg/ml Az
	+10%G	8	< 4 µg/ml Az
Ceftazidima con azitromicina a 2 µg/ml	0G	128	1024
	+2%G	64	256
	+6%G	32	2
	+10%G	16	< 1 Cf
Ceftazidima con azitromicina a 1 µg/ml	0G	128	1024
	+2%G	64	512
	+6%G	16	128
	+10%G	16	< 1 Cf
Ciprofloxacina con azitromicina a 8 µg/ml	0G	16	128
	+2%G	16	< 8µg/ml Az
	+6%G	16	< 8µg/ml Az
	+10%G	< 8µg/ml Az	< 8µg/ml Az
Ciprofloxacina con azitromicina a 4 µg/ml	0G	16	128
	+2%G	16	64 Cpr
	+6%G	8	< 4 µg/ml Az
	+10%G	4	< 4 µg/ml Az
Ciprofloxacina con azitromicina a 2 µg/ml	0G	32	128
	+2%G	16	< 0,25 Cpr
	+6%G	16	< 0,25 Cpr
	+10%G	8	< 0,25 Cpr
Ciprofloxacina con azitromicina a 1 µg/ml	0G	16	64
	+2%G	16	32
	+6%G	8	< 0,25 Cpr
	+10%G	8	< 0,25 Cpr

■ Indica valores de MIC crecientes con un aumento en la concentración de fragmentos de G

▨ Indica valores de MIC decrecientes con un aumento en la concentración de fragmentos de G

5
10
Estos datos indican que los valores de MIC para la ciprofloxacina y la ceftazidima son reducidos en gran medida por OligoCF-5/20 en el organismo de Acinetobacter, aunque se produce algo de reducción en los valores de MIC observados en el organismo de Pseudomonas. Tal como se analizó en el ejemplo 1, en casi todos los experimentos que emplean mayores niveles de azitromicina (es decir, 8 o 4 µg/ml), la presencia de OligoCF-5/20 produce una completa inhibición del crecimiento de Acinetobacter sin la adición de ciprofloxacina o ceftazidima y, así, puede observarse que OligoCF-5/20 también reduce en gran medida el valor de MIC para la azitromicina en el organismo de Acinetobacter.

Ejemplo 3: Efecto de fragmentos de G de oligómeros de alginato sobre las concentraciones mínimas inhibitoras de diversos antibióticos y cepas de Acinetobacter

15 Se realizaron ensayos de MIC según se describe en el ejemplo 1 utilizando las siguientes cepas de Acinetobacter, antibióticos y concentraciones de OligoCF-5/20 según se describe en las tablas 3 y 4.

Cepas no MDR:

- V19*: 7789 Acinetobacter baumannii

- V20*: 8065 Acinetobacter lwoffii

Cepas MDR:


- V4*: MDR ACB (Libia) *Acinetobacter baumannii*


- V9*: (Egipto) *Acinetobacter baumannii*

- V10*: (Egipto) *Acinetobacter lwoffii*

5 - V22*: 6056 *Acinetobacter lwoffii*

Tabla 3: Concentración mínima inhibidora (MIC) de diferentes antibióticos en diferentes cepas de *Acinetobacter baumannii* y *Acinetobacter lwoffii* en presencia de concentraciones variables de OligoCF-5/20 (al 0-10%) (valores de MIC representados en µg ml⁻¹)

 Indica valores de MIC crecientes con un aumento en la concentración de fragmentos de G

 Indica valores de MIC decrecientes con un aumento en la concentración de fragmentos de G

Antibiótico y valor de MIC µg/ml	%G	V22 MDR Acin. lwoff	V9 MDR Acin. baum	V19 non MDR Acin. baum	V10 MDR Acin. lwoff	V4 MDR Acin. baum
Oxitetraciclina	0G	2	2	>256	0,5	ND
	+2%G	2	2	>256	0,5	ND
	+6%G	2	1	>256	0,5	ND
	+10%G	2	1	>256	0,25	ND
AZACTAM (Aztreonamo)	0G	256	≥512	64	32	1024
	+2%G	128	512	32	16	512
	+6%G	64	256	16	4	256
	+10%G	32	128	4	1	128
Ciprofloxacina	0G	<0,25	64	128	0,5	64
	+2%G	<0,25	32	64	0,5	32
	+6%G	<0,25	32	32	0,25	16
	+10%G	<0,25	32	32	0,25	16
PRIMAXIN (Imipenemo/ Cilastatina)	0G	8	1	<0,5	<0,5	ND
	+2%G	8	2	<0,5	<0,5	ND
	+6%G	8	≤0,5	<0,5	<0,5	ND
	+10%G	4	≤0,5	<0,5	<0,5	ND
Meropenemo	0G	256	16	8	1	ND
	+2%G	128	8	8	0,5	ND
	+6%G	128	8	4	≤0,25	ND
	+10%G	64	4	0,5	≤0,25	ND
Ceftazidima	0G	16	≥512	128	2	512
	+2%G	16	512	64	2	512
	+6%G	4	512	32	≤0,5	512
	+10%G	2	256	32	≤0,5	256
Azitromicina	0G	<0,25	16	32	<0,25	ND
	+2%G	<0,25	4	8	<0,25	ND
	+6%G	<0,25	0,5	1	<0,25	ND
	+10%G	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	ND
Eritromicina	0G	<0,5	8	16	<0,5	8
	+2%G	<0,5	4	8	<0,5	2
	+6%G	<0,5	1	2	<0,5	≤1
	+10%G	<0,5	≤0,5	≤0,5	<0,5	≤1
Claritromicina	0G	-	16	64	<0,5	8
	+2%G	-	4	32	<0,5	4
	+6%G	-	2	4	<0,5	≤1*
	+10%G	-	1	≤0,5	<0,5	≤1*
Espiramicina	0G	<4	256	512	<4	512
	+2%G	<4	64	256	<4	64
	+6%G	<4	32	64	<4	64
	+10%G	<4	16	64	<4	32

Se realizaron otros ensayos de MIC con las diversas cepas y antibióticos indicados en la tabla 4 utilizando el siguiente protocolo.

5 Se disolvieron alginatos con bloques de G (OligoG CF-5/20) en caldo de cultivo de Mueller-Hinton (Lab M Limited, caldo de cultivo de Mueller-Hinton LAB114) hasta 1,25 veces de las concentraciones de ensayo deseadas (al 2%, 6% y 10%). Los antibióticos se disolvieron en caldo de cultivo de Mueller-Hinton y en caldo de cultivo de Mueller-Hinton con alginato con bloques de G a una concentración 1,25 veces la mayores concentraciones de ensayo deseadas. Los antibióticos eran de calidad farmacéutica adquiridos en Sigma-Aldrich. Los fragmentos de G OligoG CF-5/20 fueron proporcionados por Algipharma AS, Noruega.

10 Se realizaron diluciones en serie en dos veces de antibióticos en caldo de cultivo de Mueller-Hinton con diferentes concentraciones de alginato con bloques de G, y las disoluciones se colocaron en cuatro pocillos paralelos en microplacas de 384 pocillos Nunc (30 μ l por pocillo en microplacas Nunc 242757). Se incluyó un grupo de 8 pocillos sin la adición de antibióticos para cada concentración de bloques de G en cada microplaca como referencia de crecimiento.

15 Se prepararon cultivos madre congelados a partir de cultivos durante la noche en caldo de cultivo TSB para todas las cepas mediante la adición de glicerol hasta una concentración del 15% antes de congelar a -80 °C. En el día del análisis, los cultivos durante la noche de TSB (6 ml en un tubo de 50 ml inclinado hasta un ángulo de 45°, 200 rpm, amplitud de 2,5 cm, 37 °C) se diluyeron en TSB hasta que la DO600 fue de 0,10, y después se diluyeron con caldo de cultivo Mueller-Hinton. Cada pocillo en las placas de ensayo de 384 pocillos se inoculó con 7,5 μ l del cultivo diluido. Las microplacas se colocaron en bolsas de plástico y se incubaron a 37 °C. La densidad óptica a 600 nm en los micropocillos se midió después de aproximadamente 18 horas de incubación, y se calculó el rendimiento de crecimiento relativo en cada pocillo basándose en el crecimiento en los grupos de referencia. El valor de MIC se ajustó a la mayor concentración que produce menos del 30% de crecimiento en los 4 pocillos paralelos dentro de los grupos de muestra. Después las microplacas se incubaron durante 8 horas, y se midió la densidad óptica en los cultivos una vez más para confirmar los valores de MIC calculados.

25 En la tabla 4 se presenta la tabla principal de datos básicos, y una tabla secundaria que es una representación del efecto global del OligoCF-5/20 sobre el valor de MIC para cada combinación de Acinetobacter y antibiótico concreta. En la tabla secundaria, una celda de color gris oscuro representa una reducción global en el valor de MIC; una celda sombreada representa un aumento global en el valor de MIC; M indica que todos los valores de MIC son mayores que la concentración máxima del antibiótico utilizada; L indica que todos los valores de MIC fueron menores que la concentración mínima del antibiótico utilizada; NE indica que no se observó ningún efecto sobre los valores de MIC.

30 Tabla 4: Concentración mínima inhibidora (MIC) de diferentes antibióticos en diferentes cepas de Acinetobacter baumannii y Acinetobacter lwoffii en presencia de concentraciones variables de OligoCF-5/20 (al 0-10%) (valores de MIC representados en μ g ml⁻¹)

Ver a continuación

Cepa	Bloques de G	Azitromicina	Eritromicina	Roxitromicina	Diritromicina	Aztreonamo	Ceftazidima	Imipenemo	Ciprofloxacina	Oxitetraciclina
Acinetobacter baumannii (7789 V19) no MDR	0%	8	8	16	32	>16	>16	0,125	>8	>128
	2%	<1	4	8	8	16	>16	0,25	>8	>128
	6%	<1	2	2	4	8	>16	1	>8	>128
	10%	<1	1	4	1	4	>16	1	>8	>128
Acinetobacter Iwoffii (6056 V22) MDR	0%	<2	<2	4	<2	64	8	2	<2	<2
	2%	<2	<2	<2	<2	32	4	2	<2	<2
	6%	<2	<2	<2	<2	16	2	2	<2	<2
	10%	<2	<2	<2	<2	4	2	<2	<2	<2
Acinetobacter Iwoffii (8065 V20) no MDR	0%	<0,13	<1	<1	<1	2	0,5	<0,031	0,031	<0,25
	2%	<0,13	<1	<1	<1	0,25	0,063	<0,031	0,015	<0,25
	6%	<0,13	<1	<1	<1	0,125	0,031	<0,031	<0,015	0,25
	10%	<0,13	<1	<1	<1	0,063	0,031	<0,031	<0,015	<0,25
Acinetobacter baumannii (Egipto V9) MDR	0%	4	8	8	4	>16	>16	2	>8	1
	2%	<1	2	4	<1	>16	>16	<2	>8	0,5
	6%	<1	1	4	<1	>16	>16	2	8	1
	10%	<1	<1	2	<1	>16	>16	<2	8	0,5
Acinetobacter baumannii (MDR ACB Libia V4)	0%	16	32	128	64	4	16	2	4	2
	2%	2	8	32	8	4	8	2	1	2
	6%	<1	4	16	2	1	8	2	1	2
	10%	<1	2	16	<1	0,5	8	<2	0,5	1
Acinetobacter Iwoffii (Egipto V10) MDR	0%	<1	1	4	<1	8	2	<2	0,063	0,5
	2%	<1	<1	<1	<1	4	1	<2	0,031	0,5
	6%	<1	<1	<1	<1	2	0,25	<2	0,031	0,5
	10%	<1	<1	<1	<1	1	0,25	<2	0,031	0,5

Acinetobacter baumannii (V19)
Acinetobacter Iwoffii (V22)
Acinetobacter Iwoffii (V20)
Acinetobacter baumannii (V9)
Acinetobacter baumannii (V4)
Acinetobacter Iwoffii (V10)

					M		M	NE
L	L		L				L	L
L	L	L	L				L	L
					M	M	NE	NE
L	L		L				L	NE

Los datos presentados en las tablas 3 y 4 demuestran, en general, que las concentraciones crecientes de OligoCF-5/20 (al 0-10%) disminuyen los valores de MIC para todos los antibióticos ensayados (azitromicina, eritromicina, roxitromicina, diritromicina, claritromicina y espiramicina (macrólidos), aztreonamo (monobactama), ceftazidima (cefalosporina), imipenemo (carbapenemo), meropenemo (carbapenemo), ciprofloxacina (quinolona) y oxitetraciclina (tetraciclina)) en una cepa de Acinetobacter u otra. En casi todos los casos en que la cepa que se está ensayando no es completamente susceptible al antibiótico que se está ensayando (es decir, se observa una inhibición del crecimiento a la concentración más baja de antibiótico ensayada), se observa una reducción en los valores de MIC. En la tabla 4, la cepa V9 muestra M (MIC por encima de la concentración máxima de antibiótico utilizada) cuando se emplea aztreonamo o ceftazidima. Sin embargo, en la tabla 3, estos antibióticos muestran unos valores de MIC reducidos con concentraciones crecientes de OligoCF-5/20 en la cepa V9. De modo similar, en la tabla 4, la cepa V19 muestra M (MIC por encima de la concentración máxima de antibiótico utilizada) cuando se emplea ciprofloxacina o ceftazidima. Sin embargo, en la tabla 3, estos antibióticos muestran unos valores de MIC reducidos con concentraciones crecientes de OligoCF-5/20 en la cepa V9. En la tabla 4, los valores de MIC del imipenemo en la cepa V19 aumentaron con concentraciones crecientes de OligoCF-5/20. Sin embargo, las concentraciones

crecientes de OligoCF-5/20 no produjeron efecto sobre los valores de MIC del imipenemo en esta cepa, según los datos de la tabla 3. De modo global, la eficacia de la oxitetraciclina se vió menos influida por las concentraciones crecientes de OligoCF-5/20, aunque la oxitetraciclina sigue mostrando unos valores de MIC disminuidos en dos de la cepas ensayadas V10 (tabla 3) y V3 (tabla 4).

5 Estos datos destacan la capacidad de los oligómeros de alginato para potenciar la eficacia de los antibióticos frente a organismos de *Acinetobacter* y, más en concreto, la capacidad de los oligómeros de alginato para superar la resistencia que puedan tener estas bacterias a los antibióticos.

Se descubrió que la potenciación de las MIC para cepas de *Acinetobacter* era más pronunciada con los macrólidos, pero también se observó una reducción significativa de los valores de MIC con β -lactamas. De modo importante, la reducción en los valores de MIC puede ser de tal forma que se cambie un fenotipo de resistente a sensible.

10

Ejemplo 4: Efecto de los bloques de M de oligómeros de alginato sobre las concentraciones mínimas inhibitoras de aztreonamo, ciprofloxacina, meropenemo y azitromicina en dos cepas de *Acinetobacter*

Se repitió el estudio descrito en el ejemplo 1 con las siguientes cepas de *Acinetobacter*, antibióticos y bloques de M de oligómeros de alginato en lugar del OligoG CF-5/20 según se detalla en la tabla 5. Los bloques de M del oligómero son 100% de M con un DPn de 15 a 18.

15

Tabla 5. Concentración mínima inhibidora (MIC) de diferentes antibióticos para dos cepas de *Acinetobacter baumannii* que muestran un fenotipo MDR en presencia de concentraciones variables de bloques de M de oligómeros (al 0-10%) (valores de MIC representados en $\mu\text{g ml}^{-1}$)

Cepa →		V4	V19
Antibiótico y valor de MIC $\mu\text{g/ml}$		MDR	no
Concentración de bloques de M		<i>Acin. baum</i>	<i>Acin. baum</i>
		(Libia)	
Aztreonamo	OM	2048	64
	+2%M	512	32
	+6%M	256	8
	+10%M	64	8
Ciprofloxacina	OM	64	64
	+2%M	64	32
	+6%M	64	16
	+10%M	16	16
Meropenemo	OM	16	8
	+2%M	8	4
	+6%M	16	2
	+10%M	8	1
Azitromicina	OM	8	32
	+2%M	8	16
	+6%M	8	16
	+10%M	2	16

■ Indica valores de MIC crecientes con un aumento en la concentración de fragmentos de G

▤ Indica valores de MIC decrecientes con un aumento en la concentración de fragmentos de G

Los resultados mostrados en la tabla 5 demuestran que los bloques M de los oligómeros, al igual de OligoG CF-5/20, también son eficaces para disminuir los valores de MIC para una serie de antibióticos diferentes (que incluyen un macrólido) en cepas MDR y no MDR de *Acinetobacter baumannii*.

20

REIVINDICACIONES

- 1.- Un método in vitro o ex vivo para mejorar la eficacia de un antibiótico contra Acinetobacter, comprendiendo dicho método utilizar dicho antibiótico junto con un oligómero de alginato.
- 5 2.- Un oligómero de alginato para su uso junto con un antibiótico para tratar un sujeto infectado, que se sospecha que está infectado, o que está en riesgo de infección por Acinetobacter, o para mejorar la eficacia de dicho antibiótico contra Acinetobacter.
- 3.- El uso de un oligómero de alginato para la fabricación de un medicamento para su uso junto con un antibiótico para tratar un sujeto infectado, que se sospecha que está infectado, o que está en riesgo de infección por Acinetobacter, o para mejorar la eficacia de dicho antibiótico contra Acinetobacter.
- 10 4.- Un producto que contiene un oligómero de alginato y un antibiótico como una preparación combinada para un uso por separado, simultáneo o secuencial para tratar un sujeto infectado, que se sospecha que está infectado, o que está en riesgo de infección por Acinetobacter, o para mejorar la eficacia de dicho antibiótico contra Acinetobacter.
- 15 5.- El método, el oligómero de alginato, el uso o el producto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el antibiótico se selecciona de los macrólidos, las β -lactamas, las tetraciclinas y las quinolonas, preferiblemente en el que el antibiótico se selecciona de azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina, carbomicina A, josamicina, quitasamicina, midecamicina, oleandomicina, espiramicina, tilosina, troleandomicina, aztreonamo, imipenemo, meropenemo, ertapenemo, doripenemo, panipenemo/betamiprona, biapenemo, PZ-601, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, 20 ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, y trovafloxacina, preferiblemente de ceftazidima, imipenemo/cilastatina, meropenemo, aztreonamo, oxitetraciclina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina y ciprofloxacina, y lo más preferiblemente en el que el antibiótico se selecciona de ceftazidima, meropenemo, aztreonamo o ciprofloxacina.
- 25 6.- El método, el oligómero de alginato, el uso o el producto de la reivindicación 5, en el que el antibiótico es un macrólido, seleccionado preferiblemente de azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina y espiramicina.
- 7.- El método, el oligómero de alginato, el uso o el producto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el organismo de Acinetobacter es:
- 30 (i) Acinetobacter baumannii o Acinetobacter lwoffii, y/o
- (ii) una cepa clínica o un aislado clínico, y/o
- (iii) resistente al antibiótico, y/o
- (iv) resistente a antibióticos en tres o más de las clases de macrólidos, β -lactamas, tetraciclinas y quinolonas.
- 35 8.- El método, el oligómero de alginato, el uso o el producto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el oligómero de alginato:
- (i) tiene un peso molecular medio menor que 35.000 Daltons, preferiblemente menor que 30.000, 25.000 o 20.000 Daltons, o
- (ii) tiene un grado de polimerización numérico medio de 2 a 100, preferiblemente de 2 a 75, de 2 a 50, de 2 a 35, de 2 a 30, de 2 a 25, o de 2 a 20, o
- 40 (iii) tiene hasta 100 restos monoméricos, y preferiblemente es un 2- a 35-mero, 2- a 30-mero, 3- a 35-mero, 3- a 28-mero, 4- a 25-mero, 6- a 22-mero, 8- a 20-mero, o 10- a 15-mero.
- 9.- El método, el oligómero de alginato, el uso o el producto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el oligómero de alginato tiene al menos 70% de restos G, preferiblemente al menos 80%, al menos 90%, al menos 95% o 100% de restos G.
- 45 10.- El método, el oligómero de alginato, el uso o el producto de la reivindicación 9, en el que al menos 80% de los restos G están dispuestos en bloques de G.
- 11.- El método, el oligómero de alginato, el uso o el producto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el oligómero de alginato tiene al menos 70% de restos M, preferiblemente al menos 80%, al menos 90%, al menos 95% o 100% de restos M.
- 50 12.- El oligómero de alginato, el uso o el producto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en el que la

infección es de una superficie corporal interna o externa seleccionada de una superficie en la cavidad oral, el tracto reproductor, el tracto urinario, el tracto respiratorio, el tracto gastrointestinal, el peritoneo, el oído medio, la próstata, la capa íntima vascular, el ojo, que incluye la conjuntiva o el tejido corneal, el tejido pulmonar, las válvulas cardíacas, la piel, el cuero cabelludo, las uñas, el interior de heridas o la superficie del tejido adrenal, hepático, renal, pancreático, pituitario, tiroideo, inmunológico, ovárico, testicular, prostático, endometrial, ocular, mamario, adiposo, epitelial, endotelial, neural, muscular, pulmonar, epidérmico u óseo; o en un fluido corporal seleccionado de sangre, plasma, suero, fluido cerebroespinal, contenidos del tracto GI, esputo, secreciones pulmonares y semen; o en un tejido corporal o sobre un tejido corporal seleccionado de tejido adrenal, hepático, renal, pancreático, pituitario, tiroideo, inmunológico, ovárico, testicular, prostático, endometrial, ocular, mamario, adiposo, epitelial, endotelial, neural, muscular, pulmonar, epidérmico u óseo.

13.- El oligómero de alginato, el uso o el producto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en el que el sujeto se selecciona de:

(i) un sujeto con una infección preestablecida, un sujeto inmunocomprometido, un sujeto sometido a cuidados intensivos o críticos, un sujeto que padece un traumatismo, un sujeto con una quemadura, un sujeto con una herida aguda y/o crónica, un sujeto neonatal, un sujeto anciano, un sujeto con cáncer, un sujeto que padece un trastorno autoinmunitario, un sujeto con secreción epitelial o endotelial y/o eliminación de secreciones reducidas o abrogadas, o un sujeto equipado con un dispositivo médico, o

(ii) un sujeto con un trastorno seleccionado de VIH, sepsis, choque séptico, SIDA, un cáncer del sistema inmunológico, artritis reumatoide, diabetes melitus de tipo I, enfermedad de Crohn, COPD, COAD, COAP, bronquitis, fibrosis quística, enfisema, cáncer de pulmón, asma, neumonía y sinusitis, un sujeto que se está preparando, está siendo sometido o se está recuperando de una quimioterapia y/o radioterapia, un sujeto con trasplante de órgano, un sujeto residente en una institución sanitaria o un fumador, o

(iii) un sujeto con una enfermedad o un trastorno respiratorio, preferiblemente seleccionado de COPD, COAD, COAP, bronquitis, fibrosis quística, enfisema, cáncer de pulmón, asma y neumonía.

14.- El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 11, en el que dicho Acinetobacter está sobre una superficie inanimada o en un material inanimado.

15.- El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 11, en el que dicho Acinetobacter está:

(i) sobre una superficie seleccionada de superficies de maquinarias o equipos de procesamiento, preparación, conservación o dispensación de alimentos o bebidas, superficies de aparatos de aire acondicionado, superficies de maquinaria industrial, superficies de tanques de almacenamiento, superficies de equipos médicos o quirúrgicos, superficies de equipos acuáticos/marinos, o las superficies de edificios y otras estructuras, o

(ii) sobre una superficie seleccionada de superficies o equipos de procesamiento, preparación, conservación o dispensación de alimentos o bebidas, tanques, cintas transportadoras, suelos, desagües, dispositivos de enfriamiento, neveras, superficies de equipamientos, paredes, válvulas, cinturones, tuberías, conductos de aire acondicionado, aparatos de enfriamiento, líneas de dispensación de alimentos o bebidas, intercambiadores de calor, cascos de barcos, líneas para agua dentales, conductos de perforación para petróleo, lentes de contacto y recipientes de conservación de lentes de contacto, catéteres, dispositivos prostéticos o dispositivos médicos implantables, o

(iii) en un material seleccionado de desechos clínicos/científicos, composiciones alimentarias para animales o seres humanos, productos para la higiene personal, cosméticos, suministros de agua potable, suministros de aguas residuales, suministros de agua y composiciones de piensos agrícolas, formulaciones insecticidas, formulaciones pesticidas, formulaciones herbicidas, lubricantes industriales, medios de cultivo de células y tejidos, y cultivos de células y tejidos.