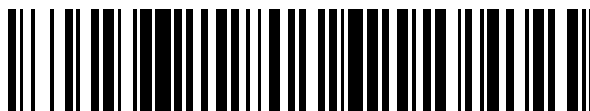


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 326**

51 Int. Cl.:

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 24/04 (2006.01)

A61L 24/08 (2006.01)

A61L 26/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2016 PCT/EP2016/053928**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016 WO16135219**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2016 E 16706590 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 3261683**

54 Título: **Composición tópica para el tratamiento de lesiones en mucosas**

30 Prioridad:

26.02.2015 EP 15382080

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2019

73 Titular/es:

**FUNDACIÓ INSTITUT D'INVESTIGACIÓ EN
CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I
PUJOL (50.0%)
Carretera de Can Ruti Camí de les Escoles, s/n
08916 Badalona, Barcelona, ES y
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN
RED (CIBER) (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LORENZO-ZÚÑIGA GARCÍA, VICENTE MARÍA;
BARTOLÍ SOLÉ, RAMON y
BOIX VALVERDE, JAUME**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 717 326 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

Composición tópica para el tratamiento de lesiones en mucosas

5 **[0001]** La presente invención se refiere a una composición tópica que comprende ácido hialurónico, uno o más agentes adhesivos y un antibiótico no absorbible, y a dispositivos de administración que lo comprenden. También se refiere a sus usos en medicina, especialmente como protección endoscópica para tratar y/o prevenir las heridas causadas o asociadas a la endoscopia terapéutica.

10 Antecedentes de la técnica

[0002] La endoscopia es un procedimiento mínimamente invasivo que permite diagnosticar afecciones en el tracto gastrointestinal, respiratorio o urinario, por medio de un endoscopio que se inserta por un conducto del cuerpo. Los avances en la medicina endoscópica han generado el desarrollo de la endoscopia terapéutica que permite a los
15 médicos tratar numerosas afecciones utilizando técnicas endoscópicas, tales como la extirpación de pólipos y tumores tempranos.

[0003] La polipectomía endoscópica y la biopsia en caliente se han convertido en procedimientos de electrocirugía rutinarios para la extirpación de pólipos colónicos pequeños o muy pequeños en el curso de la colonoscopia. Otras
20 técnicas, tales como las resecciones endoscópicas de la mucosa (REM) y las resecciones endoscópicas de la submucosa (RES) permiten la extirpación de pólipos más grandes o cáncer colorrectal en estadio temprano, reduciendo así la necesidad de intervención quirúrgica.

[0004] Aunque estas técnicas generalmente son muy seguras y convenientes, en algunos casos todavía se
25 producen complicaciones post-operatorias como sangrado, lesión térmica transmural y perforación.

[0005] Por una parte, el síndrome de coagulación (también conocido como síndrome de electrocoagulación post-polipectomía y síndrome de quemadura transmural) puede aparecer después de la polipectomía con electrocoagulación y se refiere al desarrollo de dolor abdominal, fiebre, leucocitosis, e inflamación peritoneal en
30 ausencia de perforación franca.

[0006] Por otra parte, el sangrado abundante puede provocar la finalización de un procedimiento quirúrgico y podría requerir una transfusión, mientras que la perforación post-operatoria es un evento adverso especialmente grave, que generalmente requiere cirugía de emergencia.
35

[0007] Por lo tanto, teniendo en cuenta el gran número de procedimientos de endoscopia terapéutica realizados hoy en día, es imperativo tratar de evitar tales complicaciones independientemente del número limitado (en porcentaje) de casos con complicaciones.

[0008] Se han descrito varios enfoques para evitar las complicaciones post-operatorias después de la endoscopia terapéutica, que incluyen, por ejemplo, técnicas de escisión después de la resección endoscópica colorrectal. Sin embargo, estos procedimientos requieren dispositivos especiales o son bastante complejos, y además, la duración de la persistencia del clip sigue siendo desconocida. Además, las láminas de ácido poliglicólico (APG) y la cola de fibrina se han descrito en la técnica como protectores de tejido endoscópico para cubrir heridas después de la
45 disección submucosa endoscópica colorrectal (DSEC). Según este procedimiento, se deben colocar varias láminas de APG en el tejido afectado con pinzas de biopsia. Tras cubrir toda el área, se pulveriza con cola de fibrina. Sin embargo, este método requiere una cantidad significativa de tiempo y se cree que es ineficiente para cubrir grandes defectos en la mucosa.

[0009] Niimi K. *et al.*, World J. Gastrointest. Endosc. 2009, 1(1): 61 -64, investigaron el posible efecto protector de una inyección subserosal de ácido hialurónico (AH) después de la resección endoscópica (RE). Sin embargo, según las conclusiones de los autores, el estudio no demostró ningún efecto preventivo del AH en la perforación post-operatoria.

[0010] El documento WO2011072399 describe una composición polimérica inyectable para su uso como un vehículo de administración celular que comprende al menos un polímero gelificante térmico, tal como ácido hialurónico, al menos un polímero gelificante aniónico, tal como metilcelulosa, y un excipiente a base de agua. Se ha descubierto que la composición es muy útil en el sistema nervioso central, a saber, en el cerebro, médula espinal y retina.
60

[0011] El documento WO2013006671 describe materiales biocompatibles que comprenden un poloxámero, ácido hialurónico (AH), y/o gelatina que son útiles en diversas situaciones clínicas y no clínicas, que incluyen reparación del disco espinal, administración de fármacos, y cultivo celular.

[0012] El documento US2008119437 describe composiciones tópicas que incluyen hialuronato de sodio para
65

mantener o potenciar la humedad de la piel, y para tratar trastornos cutáneos, tales como eccema, dermatitis, dermatitis atópica, xerosis, psoriasis, inflamación, sarpullido del pañal, infección fúngica y acné.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar una composición tópica, que reduzca o evite las complicaciones post-operatorias después de la endoscopia terapéutica y contribuya a la curación de la herida.

5

Resumen de la invención

[0013] Los inventores han desarrollado una composición tópica que comprende cantidades específicas de un ácido hialurónico o una sal del mismo, uno o más agentes adhesivos, y un antibiótico no absorbible que proporciona buenas propiedades curativas y es adecuada para el tratamiento de lesiones en mucosas y/o para la prevención de complicaciones derivadas de lesiones mucosas. Adicionalmente, la composición de la invención tiene la ventaja de que en aplicaciones tales como después de la terapia endoscópica, se puede aplicar fácil y rápidamente sin requerir ningún dispositivo especial o complejo, y debido a su viscosidad y propiedades de adhesión a temperatura corporal, tiene la capacidad de permanecer adherida a la zona afectada durante un largo periodo de tiempo, facilitando así la curación fisiológica de la herida. Como se muestra en los ejemplos, las composiciones de la invención reducen o incluso evitan el riesgo de perforación, muestran una mayor velocidad de curación de la mucosa, una mayor curación fisiológica, y reducen el marcador inflamatorio, tal como TNF- α , en comparación con una composición que consiste únicamente en ácido hialurónico.

[0014] Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición tópica que comprende:

- a) de 0,6 a 1,5% en peso de un ácido hialurónico o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo,
- b) de 0,75 a 25% en peso de uno o más agentes adhesivos, y
- c) de 1,5 a 2,5% en peso de un antibiótico no absorbible; en el que todos los porcentajes se expresan con respecto al peso total de la composición, siempre que la suma de las cantidades de los componentes sea igual o inferior al 100%. Otro aspecto de la invención se refiere a un dispositivo de inyección que comprende la composición tópica como se ha definido previamente.

Otro aspecto de la invención se refiere a un kit que comprende un dispositivo de administración y un dispositivo de inyección que comprende la composición tópica como se ha definido previamente, en el que el dispositivo de administración es adecuado para acoplarse al dispositivo de inyección. Como se ha mencionado anteriormente, la composición de la invención es útil para la curación de heridas y/o para la prevención de complicaciones derivadas de dichas lesiones.

35

[0015] Por lo tanto, otro aspecto de la invención se refiere a una composición tópica como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento de lesiones en mucosas y/o para la prevención de complicaciones derivadas de lesiones en mucosas. Este aspecto se refiere al uso de ácido hialurónico o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo y un antibiótico no absorbible para la fabricación de una composición tópica como se ha definido anteriormente para su uso tópico en el tratamiento de lesiones en mucosas y/o para la prevención de complicaciones derivadas de lesiones en mucosas.

[0016] Adicionalmente, la composición de la invención también resulta útil como tratamiento sellador en anastomosis quirúrgicas en el tracto gastrointestinal, tales como anastomosis intestinales, que es un procedimiento quirúrgico para establecer una comunicación y restablecer la continuidad intestinal entre dos porciones del intestino anteriormente distantes, después de la extirpación de una condición patológica que afecta al intestino. También resulta útil como tratamiento sellador en pérdidas o fístulas en el tracto gastrointestinal.

Por ende, otro aspecto de la invención se refiere a una composición tópica como se ha definido anteriormente para su uso como tratamiento sellador en anastomosis quirúrgicas y pérdidas o fístulas en el tracto gastrointestinal. Este aspecto se refiere al uso de ácido hialurónico o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo y un antibiótico no absorbible para la fabricación de una composición tópica como se ha definido anteriormente para su uso tópico en un tratamiento sellador en anastomosis quirúrgicas y pérdidas o fístulas en el tracto gastrointestinal.

Breve descripción de los dibujos

55

[0017]

La FIG. 1 muestra la evolución de la viscosidad del hidrogel del Ejemplo 1 de la invención según la velocidad de cizallamiento.

60

La FIG. 2 muestra la evolución de la viscosidad del hidrogel del Ejemplo 2 de la invención según la velocidad de cizallamiento.

Descripción detallada de la invención

[0018] La presente invención se refiere a una composición tópica. Para los fines de la presente invención, el

término "tópico" se refiere a la administración local de la composición distinta de la administración sistémica (es decir, parenteral y enteral). Más particularmente, se refiere a la aplicación de la composición a superficies corporales tales como las membranas mucosas, tales como mucosa oral, gastrointestinal y vaginal.

5 **[0019]** A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes mencionados en la presente memoria con respecto a los componentes de la composición tópica se expresan en peso con respecto al peso total de la composición, siempre que la suma de las cantidades de los componentes sea igual al 100%.

[0020] Como se ha mencionado anteriormente, la composición tópica de la invención muestra propiedades de viscosidad y adhesión adecuadas. En particular, cuando la composición entra en contacto con la mucosa a temperatura corporal, tiene la consistencia de un gel, y tiene la capacidad de permanecer adherida al área afectada.

15 **[0021]** Como se usa en la presente memoria, "viscosidad" se refiere a una medida de la resistencia de un fluido a deformarse bajo el esfuerzo de cizalla y describe la resistencia interna del fluido al flujo y puede medirse como una función de la tasa de cizalla usando un reómetro. Por ejemplo, la prueba reológica se puede realizar en un dispositivo RheoStress Haake equipado con un sensor C60/1° Ti y un "conjunto de huecos" de 0,053 mm, una rampa de rotación de 0 a 300 s⁻¹ durante 30 segundos. Para cada ensayo, se puede medir la evolución de la viscosidad (η) de la muestra según la velocidad de cizalla ($\dot{\gamma}$) a 20 y 40.

20 **[0022]** El término "adhesión", como se usa en la presente memoria, se refiere a la capacidad de las composiciones tópicas de la invención para unirse al sitio de aplicación o administración tópica, p. ej., mucosas, al contacto, tanto por medios químicos como físicos, por lo que, cuando se ponen en contacto, se debe hacer cierto trabajo para separarlas. La adhesión se puede medir con un analizador de textura TA.XT Plus. Por ejemplo, un disco de 40 mm (diámetro) se puede comprimir en el gel y volver a extraer. Los ajustes del método, incluida la tasa de velocidad a 1 mm/s y la distancia (profundidad de inserción) de 9 mm se pueden evaluar a la temperatura deseada, p. ej., a 22 °C o a 37 °C. La adhesión se mide en unidades mN/s. Cuanto más negativo sea el valor en mN/s, más adhesiva será la composición tópica. Así, por ejemplo, una composición que muestra un valor de medición de -100 mN/s es más adhesiva que una composición que muestra un valor de medición menor de -100 mN/s, tal como -99 mN/s.

30 **[0023]** En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas a continuación o anteriormente, la adhesión de la composición tópica a temperatura corporal es igual o inferior a -10 mN/s, más particularmente de -10 a 4.000 mN/s, más particularmente de -40 a -4.000 mN/s (según lo medido por el método descrito anteriormente).

35 **[0024]** En una realización más particular, la adhesión de la composición tópica a temperatura corporal es igual o inferior a -10 mN/s, más particularmente de -10 a -4.000 mN/s, más particularmente de -40 a -4.000 mN/s, cuando la composición tópica comprende uno o más agentes adhesivos capaces de proporcionar una adhesión, tal que la adhesión de la composición tópica a temperatura corporal sea la definida anteriormente.

40 **[0025]** En una realización más particular, la adhesión de la composición tópica a temperatura corporal es igual o inferior a -10 mN/s, más particularmente de -10 a -4.000 mN/s, más particularmente de -40 a -4.000 mN/s, cuando la composición tópica comprende uno o más agentes adhesivos seleccionados entre el grupo que consiste en acetato de polivinilo (APV), derivados de celulosa (tales como glicolato sódico de celulosa, metilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y propilcelulosa), alginato de sodio, almidón, dextrina, un alcohol polivinílico, una resina de (poli)vinilo, silicato de sodio, y compuestos plurónicos; incluso más particularmente cuando la composición tópica comprende i) un primer agente adhesivo, más particularmente un éter de celulosa, más particularmente metilcelulosa, particularmente en una cantidad de 0,75 a 3 en peso (% en peso) en peso, más particularmente de 1 a 2% en peso; y ii) opcionalmente un segundo agente adhesivo, más particularmente un compuesto plurónico, particularmente en una cantidad de 10 a 25 en peso (% en peso), más particularmente de 15 a 50 20% en peso (% en peso).

[0026] Cuando la composición muestra valores de adhesión iguales o inferiores a -10 mN/s, más particularmente de -10 a -4.000 mN/s, más particularmente de -40 a -4.000 mN/s, a temperatura corporal, tiene la ventaja de que permanezca adherida a la mucosa durante un periodo de tiempo más largo.

55 **[0027]** En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas a continuación o anteriormente, la viscosidad de la composición tópica a temperatura corporal es de 0,5 a 1.600 Pa s, más particularmente de 1 a 1.550 Pa s (según lo medido por el método descrito anteriormente).

60 **[0028]** En una realización más particular, la viscosidad de la composición tópica a temperatura corporal es de 0,5 a 1.600 Pa s, más particularmente de 1 a 1.550 Pa s cuando la composición tópica comprende uno o más agentes adhesivos seleccionados entre el grupo que consiste en acetato de polivinilo (APV), derivados de celulosa (tales como glicolato sódico de celulosa, metilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y propilcelulosa), 65 alginato de sodio, almidón, dextrina, un alcohol polivinílico, una resina de (poli)vinilo, silicato de sodio, y compuestos

plurónicos; más particularmente cuando la composición tópica comprende i) un primer agente adhesivo, más particularmente un éter de celulosa, más particularmente metilcelulosa, particularmente en una cantidad de 0,75 a 3 en peso (% en peso) en peso, más particularmente de 1 a 2% en peso; y ii) opcionalmente un segundo agente adhesivo, más particularmente un compuesto plurónico, particularmente en una cantidad de 10 a 25 en peso (% en peso), más particularmente de 15 a 20% en peso (% en peso).

[0029] Cuando la composición muestra estos valores de viscosidad de 0,5 a 1.600 Pa s, más particularmente de 1 a 1.550 Pa s a temperatura corporal, forma una película particularmente gruesa, más particularmente una película con un espesor de 0,5 a 5 mm, como opuesto a una película fina, cuando se aplica a la mucosa. Esto tiene la ventaja de que mejora aún más el proceso de curación fisiológica de la lesión en mucosas.

[0030] En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas a continuación o anteriormente, la adhesión de la composición tópica a temperatura corporal es igual o inferior a -10 mN/s, más particularmente de -10 a -4.000 mN/s, más particularmente de -40 a -4.000 mN/s; y la viscosidad de la composición tópica a temperatura corporal es de 0,5 a 1.600 Pa s, más particularmente de 1 a 1.550 Pa s.

[0031] La composición tópica de la invención también puede exhibir termogelificación inversa, es decir, experimenta un cambio en la viscosidad cuando la temperatura varía. Así, por ejemplo, la composición puede ser líquida a temperatura ambiente y puede formar un gel a temperatura corporal.

[0032] El estado líquido a temperatura ambiente facilita la administración de la composición cuando se va a administrar, p. ej., a la mucosa gastrointestinal, mediante el uso de un dispositivo de inyección apropiado, como por ejemplo una jeringa o un inyector de chorro, acoplado a un dispositivo o sistema de administración, como un catéter, que puede introducirse a través de un endoscopio. Cuando la composición entra en contacto con la mucosa a temperatura corporal, su viscosidad aumenta a un estado de mayor viscosidad, adquiriendo por ende la consistencia de un gel. Esto tiene la ventaja de que la composición permanece en la superficie del área afectada facilitando la curación fisiológica.

[0033] De este modo, en una realización particular, en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la viscosidad de la composición tópica a temperatura corporal es superior a temperatura ambiente, más particularmente la viscosidad de la composición tópica a temperatura corporal es de 0,5 a 1.600 Pa s, más particularmente de 1 a 1.550 Pa s, superior a la viscosidad de la composición tópica a temperatura ambiente.

[0034] En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la adhesión de la composición tópica a temperatura corporal es superior a la temperatura ambiente. Esto significa que, en esta realización, el valor de adhesión en mN/s de la composición tópica a temperatura corporal es más negativo que el valor de adhesión en mN/s de la composición tópica a temperatura ambiente. Más particularmente, la adhesión de la composición tópica a temperatura corporal es de 10 a 4.000 mN/s (en valor absoluto), más particularmente de 40 a 4.000 mN/s (en valor absoluto), superior a la adhesión de la composición tópica a temperatura ambiente.

[0035] Para los fines de la invención, la temperatura ambiente se refiere a una temperatura en el intervalo de 20 a 25 °C, y la temperatura corporal se refiere a una temperatura en el intervalo de 35 a 42 °C.

[0036] En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición tópica de la invención es una composición acuosa, que puede estar tamponada.

[0037] Como se ha mencionado anteriormente, la composición tópica de la invención comprende un ácido hialurónico o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo. El ácido hialurónico (AH) es un glicosaminoglicano no sulfatado aniónico de origen natural distribuido ampliamente a lo largo de los tejidos conectivo, epitelial y neural y parte de la matriz extracelular. Consiste en múltiples unidades de disacáridos de repetición de *N*-acetil-*D*-glucosamina y ácido *D*-glucurónico. El AH desempeña un papel importante en la reparación de tejidos por su efecto proliferativo e inmunomodulador que induce la reparación de tejidos y promueve la reepitelización de la curación en lugar de la cicatrización.

[0038] No hay limitación en cuanto al tipo de sal de ácido hialurónico que se puede usar, siempre que sean farmacéutica o veterinariamente aceptables cuando se usan con fines terapéuticos. El término "sal farmacéutica o veterinariamente aceptable", abarca sales comúnmente usadas como, p. ej., sales de metales alcalinos. La preparación de sales farmacéuticamente aceptables de ácido hialurónico se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. El ácido hialurónico y sus sales pueden diferir en algunas propiedades físicas, pero son equivalentes para los fines de la presente invención.

[0039] Los ejemplos no limitantes de sales farmacéutica o veterinariamente aceptables incluyen sales inorgánicas,

tales como hialuronato de sodio, hialuronato de magnesio, hialuronato de potasio, hialuronato de zinc, hialuronato de cobalto y similares, así como sales orgánicas, tales como hialuronato de tetrabutilamonio y similares. En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición tópica comprende una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de ácido hialurónico. Más particularmente, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de sodio.

[0040] En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición tópica comprende una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable de ácido hialurónico en una cantidad de 0,8 a 1,2% en peso (% en peso) con respecto al peso total de la composición tópica.

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un peso molecular promedio en peso (Mw) de $1,5 \times 10^6$ a 4×10^6 daltons, más particularmente de $1,7 \times 10^6$ a 2×10^6 daltons.

La composición tópica también comprende uno o más agentes adhesivos que contribuyen a la adhesión de la composición. Los ejemplos no limitantes de agentes adhesivos incluyen acetato de polivinilo (APV), derivados de celulosa, tales como glicolato sódico de celulosa, metilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y propilcelulosa, alginato de sodio, almidón, dextrina, alcohol polivinílico, y resina de (poli)vinilo, silicato de sodio, compuestos plurónicos, y similares. Cuando el agente adhesivo es alginato de sodio, un compuesto que contiene iones divalentes, tales como CaCl_2 , está presente preferentemente en la composición tópica.

Los compuestos plurónicos, también llamados poloxámeros, son copolímeros en bloque de óxido de propileno y óxido de etileno. En una realización de la invención, el contenido de polioxipropileno en el poloxámero es de 30 a 90% en peso, de manera más particular aproximadamente 70%. En una realización de la invención, la masa molecular de polioxipropileno en el poloxámero es de 1.000 a 5.000 g/mol, de manera más particular aproximadamente de 4.000. Un ejemplo de un poloxámero es poloxámero 407 (Pluronic® F-127). En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición tópica comprende uno o más agentes adhesivos en una cantidad de 1 a 20% en peso (% en peso) con respecto al peso total de la composición tópica.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el agente adhesivo es un éter de celulosa. Más particularmente, el agente adhesivo es metilcelulosa. Más particularmente, los agentes adhesivos son metilcelulosa que tienen un porcentaje de sustitución con metoxi de 25 a 33% y un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 20.000 daltons. Más particularmente, el éter de celulosa está comprendido en la composición tópica de la invención en una cantidad de 0,75 a 3% en peso (% en peso), más particularmente de 1 a 2% en peso (% en peso), con respecto al peso total de la composición tópica.

[0041] En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el agente adhesivo es un compuesto plurónico. Más particularmente, el compuesto plurónico está comprendido en la composición tópica de la invención en una cantidad de 10 a 25% en peso (% en peso), más particularmente de 15 a 20% en peso (% en peso), con respecto al peso total de la composición tópica.

[0042] En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición tópica comprende dos agentes adhesivos: a) un primer agente adhesivo, más particularmente un éter de celulosa, más particularmente metilcelulosa, en una cantidad de 0,75 a 3 en peso (% en peso) en peso, más particularmente de 1 a 2% en peso, con respecto al peso total de la composición tópica; y b) un segundo agente adhesivo, más particularmente un compuesto plurónico, en una cantidad de 10 a 25 en peso (% en peso), más particularmente de 15 a 20% en peso (% en peso), con respecto al peso total de la composición tópica.

[0043] La composición tópica comprende un antibiótico no absorbible. El término "antibiótico no absorbible" se refiere a un compuesto que tiene propiedades antibacterianas que se absorbe pobremente o no del lumen, es decir, el antibiótico no absorbible proporciona actividad solo localmente en el intestino y tiene una absorción sistémica insignificante. Los antibióticos no absorbibles, a diferencia de los antibióticos disponibles sistémicamente, mantienen una acción tópica sin efectos sistémicos y secundarios, y la falta de cepas bacterianas resistentes puede permitir tratamientos prolongados y repetidos.

[0044] En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el antibiótico no absorbible se selecciona entre el grupo que consiste en gentamicina, vancomicina, nistatina, neomicina, colistina, kanamicina, polimixina y rifaximina. Más particularmente, el antibiótico no absorbible es rifaximina.

[0045] En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición tópica comprende un antibiótico no absorbible en una cantidad de 1,8 a 2,2% en peso con respecto al peso total de la composición tópica.

[0046] La composición tópica de la invención también puede comprender componentes adicionales, tales como, por ejemplo, cofactores minerales, más particularmente cofactores para metaloproteinasas de matriz (MPM). Como se usa en la presente memoria, "cofactor" se refiere a un agente que activa una enzima, más particularmente una endopeptidasa, tal como MPM.

[0047] Ejemplos de cofactores minerales de la formulación pueden incluir compuestos zinc, compuestos de calcio, compuestos de manganeso, y compuestos de magnesio. Cofactores minerales particularmente adecuados son cofactores de zinc, tales como óxido de zinc, gluconato de zinc, quelatos de aminoácidos de zinc o mezclas de los mismos.

[0048] En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la composición tópica comprende un cofactor mineral, más particularmente un cofactor mineral para metaloproteinasas de matriz (MPMs), más particularmente un cofactor de zinc, aún más particularmente óxido de zinc. El cofactor puede estar presente en la composición en una cantidad de 4 a 10% en peso, más particularmente de 6 a 8% en peso, con respecto al peso total de la composición tópica.

[0049] En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la invención se refiere a una composición tópica, particularmente una composición tópica acuosa, que comprende:

- a) un ácido hialurónico o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, en particular una sal de ácido hialurónico en una cantidad de 0,6 a 1,5% en peso (% en peso), más particularmente de 0,8 a 1,2% en peso (% en peso);
- b) uno o más agentes adhesivos, particularmente i) un primer agente adhesivo, más particularmente un éter de celulosa, más particularmente metilcelulosa, particularmente en una cantidad de 0,75 a 3 en peso (% en peso) en peso, más particularmente de 1 a 2% en peso; y ii) opcionalmente un segundo agente adhesivo, más particularmente un compuesto plurónico, particularmente en una cantidad de 10 a 25 en peso (% en peso), más particularmente de 15 a 20% en peso (% en peso);
- c) un antibiótico no absorbible, particularmente rifaximina, en una cantidad de 1,5 a 2,5% en peso, más particularmente de 1,8 a 2,2% en peso; y
- d) opcionalmente un cofactor, particularmente óxido de zinc, particularmente en una cantidad de 4 a 10% en peso, más particularmente de 6 a 8% en peso;

en el que todos los porcentajes se expresan con respecto al peso total de la composición, siempre que la suma de las cantidades de los componentes sea igual o inferior al 100%.

[0050] En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la invención se refiere a una composición tópica, particularmente una composición tópica acuosa, que consiste en:

- a) un ácido hialurónico o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, particularmente una sal de ácido hialurónico, en una cantidad de 0,6 a 1,5% en peso (% en peso), más particularmente de 0,8 a 1,2% en peso (% en peso);
- b) uno o más agentes adhesivos, particularmente i) un primer agente adhesivo, más particularmente un éter de celulosa, más particularmente metilcelulosa, particularmente en una cantidad de 0,75 a 3 en peso (% en peso) en peso, más particularmente de 1 a 2% en peso; y ii) opcionalmente un segundo agente adhesivo, más particularmente un compuesto plurónico, particularmente en una cantidad de 10 a 25 en peso (% en peso), más particularmente de 15 a 20% en peso (% en peso);
- c) un antibiótico no absorbible, particularmente rifaximina, en una cantidad de 1,5 a 2,5% en peso, más particularmente de 1,8 a 2,2% en peso;
- d) opcionalmente un cofactor, particularmente óxido de zinc, particularmente en una cantidad de 4 a 10% en peso, más particularmente de 6 a 8% en peso; y
- e) agua o un tampón, particularmente en una cantidad de 58 a 83,15% en peso, más particularmente de 66,6 a 75,4% en peso;

en el que todos los porcentajes se expresan con respecto al peso total de la composición, siempre que la suma de las cantidades de los componentes sea igual al 100%.

[0051] La composición tópica de la invención es biodegradable. Esto significa que se bioabsorbe o degrada o descompone en componentes que son bien tolerados por el cuerpo del paciente. Por consiguiente, no es necesario eliminar la composición de la invención una vez aplicada al cuerpo.

La composición de la invención se puede preparar mezclando sus componentes, particularmente en agua o un tampón, y agitando hasta lograr la disolución completa de los componentes.

La composición de la invención debe administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz suficiente para cubrir el

área de la mucosa afectada.

[0052] Como se ha mencionado anteriormente, también forma parte del dispositivo de inyección que comprende la composición tópica como se ha definido anteriormente, y un kit que comprende este dispositivo de inyección y un dispositivo de administración que es adecuado para ser acoplado al dispositivo de inyección.

[0053] El dispositivo de inyección puede ser cualquier dispositivo apropiado para comprender la composición de la invención que sea adecuado para ser acoplado o conectado al dispositivo de administración. Ejemplos no limitativos de dispositivos de inyección incluyen jeringas o inyectores de chorro.

[0054] El dispositivo de administración puede ser cualquier dispositivo tubular que tenga un lumen que sea adecuado para ser acoplado o conectado al dispositivo de inyección y que sea capaz de administrar la composición de la invención a su sitio de acción. Ejemplos no limitativos de dispositivos de administración incluyen catéteres.

[0055] En una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, el dispositivo de administración tiene un diámetro más pequeño que el diámetro del canal de trabajo del endoscopio. Por ejemplo, cuando la composición tópica se va a administrar a la mucosa gastrointestinal después de la endoscopia terapéutica, se puede aplicar utilizando un dispositivo o sistema de administración apropiado, como un catéter, que se puede introducir a través de un endoscopio. Por lo tanto, para esta aplicación terapéutica, el dispositivo de administración tiene un diámetro más pequeño que el diámetro del canal de trabajo del endoscopio. El endoscopio puede ser el mismo endoscopio utilizado para realizar la endoscopia terapéutica.

[0056] Generalmente, los endoscopios gastrointestinales tienen un diámetro de canal de trabajo en el intervalo de 2,8-3,4 mm y una longitud de 160 cm. En una realización particular, el dispositivo de administración tiene un diámetro inferior a 2,8 mm, más particularmente, inferior a 2,2 mm, y una longitud superior a 160 cm, más particularmente superior a 200 cm. Por ejemplo, la longitud del dispositivo de entrega puede ser de 230 cm.

[0057] El experto en la materia sabrá que el dispositivo de inyección se elegirá dependiendo del dispositivo de administración que se va a usar de modo que la composición pueda administrarse usando una fuerza adecuada.

[0058] Por ejemplo, en una realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la invención se refiere a un dispositivo de administración, particularmente un catéter, que comprende la composición tópica como se ha definido previamente, en el que el dispositivo de administración tiene un diámetro en el intervalo de 2,0-2,2 mm, y el dispositivo inyector es una jeringa. En este caso, la composición puede administrarse aplicando una fuerza de aproximadamente 2-3 atmósferas.

[0059] En otra realización, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la invención se refiere a un dispositivo de administración, particularmente un catéter, que comprende la composición tópica como se ha definido previamente, en el que el dispositivo de administración tiene un diámetro en el intervalo de 0,6-0,8 mm, y el dispositivo inyector es un inyector de chorro. En este caso, la composición puede administrarse aplicando una fuerza de más de 5 atmósferas.

[0060] La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente memoria, se refiere a la cantidad de la composición de la invención que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad a la que se dirige. La dosis específica de la composición tópica para obtener un beneficio terapéutico puede variar dependiendo de las circunstancias particulares del caso. Una cantidad típica para pulverizar es de 0,5 a 2 ml por cm² de lesión en mucosas.

[0061] Para los fines de la invención, cada componente de la composición tópica como se ha definido anteriormente ha de ser farmacéutica o veterinariamente aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición. También ha de ser adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones proporcionales a una relación razonable de riesgo/beneficio.

[0062] Como se ha mencionado anteriormente, la composición tópica como se ha definido anteriormente se puede usar en el tratamiento de lesiones en mucosas y/o para la prevención de complicaciones derivadas de las lesiones en mucosas.

[0063] La composición de la invención es adecuada para ser administrada a una mucosa y/o adecuada para la curación de lesiones en mucosas, en particular, lesiones de la mucosa inducidas por lesión térmica, y más particularmente, lesión térmica asociada o causada por endoscopia terapéutica.

[0064] En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas

realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la invención se refiere a la composición tópica como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento y/o prevención de lesiones en mucosas inducidas por lesión térmica, más particularmente, lesión térmica asociada o causada por endoscopia terapéutica.

5 **[0065]** Como se usa en la presente memoria, la lesión térmica se refiere a una lesión causada por frío o calor extremo que altera o daña el tejido, quemaduras químicas o eléctricas que altera o daña el tejido, o traumatismo químico o eléctrico que altera o daña el tejido.

10 **[0066]** En general, la endoscopia terapéutica incluye polipectomía, resección endoscópica de la mucosa (REM) y disección endoscópica de la submucosa (DES).

[0067] En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la invención se refiere a una composición tópica como se ha definido anteriormente para su uso en la prevención del síndrome de post-polipectomía.

15 **[0068]** En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la invención se refiere a una composición tópica como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento y/o la prevención de lesiones de la mucosa seleccionadas entre el grupo que consiste en lesiones de la mucosa del tracto gastrointestinal, lesiones de la mucosa vaginal y lesiones
20 orales.

[0069] En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la invención se refiere a la composición tópica como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento y/o la prevención de lesiones de la mucosa secundarias a
25 radioterapia (proctitis actínica).

[0070] En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o a continuación, la invención se refiere a la composición tópica como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento y/o la prevención de lesiones de la mucosa que son
30 perforaciones de la mucosa, más particularmente perforaciones gastrointestinales. Más particularmente, la invención referida a la composición tópica como se ha definido anteriormente se puede usar como terapia adyuvante para tratamientos mecánicos en perforaciones gastrointestinales, más particularmente, perforaciones gastrointestinales secundarias a la endoscopia.

35 **[0071]** Como se ha mencionado anteriormente, la composición tópica como se ha definido anteriormente también se puede usar como tratamiento sellador en anastomosis quirúrgicas y pérdidas o fístulas en el tracto gastrointestinal, en particular para prevenir pérdidas después de la cirugía.

[0072] Como se ha mencionado anteriormente, las composiciones de la invención muestran una mayor tasa de
40 curación de la mucosa y una mayor curación fisiológica, al tiempo que reducen la curación fibrótica en comparación con una composición que consiste solo en ácido hialurónico.

[0073] Como se usa en la presente memoria, el término "curación fisiológica" se refiere a la restauración de tejidos vivos, órganos y sistemas biológicos dañados con respecto a su función normal. Es el proceso mediante el cual las
45 células del cuerpo se regeneran y reparan para reducir el tamaño de un área dañada o necrótica. El término "curación fibrótica" se refiere a la deposición temporal y progresiva del tejido fibroso sobre el tejido afectado durante la fibrosis. Generalmente, cuando ocurre la curación fibrótica, se forma una cicatriz que puede ser incómoda y vulnerable a traumatismos repetidos.

50 **[0074]** A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y las variaciones de la palabra, no tienen por objeto excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Además, la palabra "comprende" abarca el caso de "que consiste en".

Ejemplos

55 Productos químicos utilizados:

[0075] Sal sódica del ácido hialurónico (de cresta del gallo): también conocida como: poli(ácido beta-glucurónico-[1->3]-beta-N-acetilglucosamina-[1->4]); peso molecular promedio: $1,5 \times 10^6$ - 4×10^6 daltons.

60 **[0076]** Metilcelulosa: También conocida como: Methocel A®, metilcelulosa A, metilcelulosa éter. Peso molecular aproximado: 14.000 g/mol; celulosa, con sustitución de metoxi entre 27,5-31,5% (p).

[0077] Rifaximina: también conocida como: rifacol, 4-desoxi-4'-metilpirido[1',2'-1,2]imidazo[5,4-c]rifamicina SV; fórmula molecular: $C_{43}H_{51}N_3O_{11}$; peso molecular: 785,88 g/mol.

[00778] Pluronic® F127: también conocido como: poloxámero 407, PPG-PEG-PPG; Pluronic(R)-F-68; poli(etilenglicol-ran-propilenglicol); copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno; fórmula molecular: $C_5H_{14}O_4$; peso molecular: 138,16226 g/mol. Peso molecular medio: 12.600 Daltons.

5

Ejemplo 1

[0079] Se añadió Pluronic F127 (6 g) a agua destilada (30 ml) en un vaso de 100 ml y se agitó a 500 rpm hasta su completa disolución. Luego, se añadió sal sódica de ácido hialurónico (0,3 g) y se agitó a 500 rpm hasta su completa disolución. Luego, se agregó metilcelulosa (0,6 g) y se agitó nuevamente a 500 rpm hasta su completa disolución. Finalmente, se añadió rifaximina (0,3 g) y se agitó a 500 rpm durante 30 minutos. De este modo, se obtuvo la siguiente composición:

Componente	Cantidad (% p/p)
Sal sódica del ácido hialurónico	1
Metilcelulosa	2
Ácido plurónico F127	20
Rifaximina	2
Agua	75
Total	100

15 Ejemplo 2

[0080] Se añadió sal sódica de ácido hialurónico (0,1 g) a agua destilada (10 ml) en un vaso de 100 ml y se agitó a 500 rpm hasta su completa disolución. Luego, se agregó metilcelulosa (0,2 g) y se agitó nuevamente a 500 rpm hasta su completa disolución. Finalmente, se añadió rifaximina (0,2 g) y se agitó a 500 rpm durante 30 minutos. Así, se obtuvo la siguiente composición:

Componente	Cantidad (% p/p)
Sal sódica del ácido hialurónico	1
Metilcelulosa	2
Rifaximina	2
Agua	95
Total	100

Caracterización del hidrogel

25 Análisis de textura

[0081] Se utilizó un analizador de textura TA.XT Plus para determinar las propiedades de textura de los hidrogeles. Se comprimió un disco de 40 mm (diámetro) en el gel y se volvió a extraer. Los ajustes del método, incluida la tasa de velocidad a 1 mm/s y la distancia (profundidad de inserción) de 9 mm se evaluaron a 22 °C y 37 °C. Se probaron los hidrogeles de los Ejemplos 1-2 y se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 1 a continuación:

Tabla 1

	A 22 °C		A 37 °C	
	Adhesión (mN/s)	DT	Adhesión (mN/s)	DT
Ejemplo 1	-24,48	5,34	-3992,93	536,21
Ejemplo 2	-21,68	4,24	-41,25	5,47

[0082] Para los hidrogeles de la invención, se observó que un aumento de temperatura daba como resultado una adhesión significativamente mayor del producto.

Ensayo reológico

[0083] Se realizó un estudio reológico en un reómetro Haake RheoStress con una sonda de C60/1° Ti y un ajuste de separación de 0,053 mm. La viscosidad (η) se midió en función de la velocidad de cizallamiento ($\dot{\gamma}$) de 0 a 300 s⁻¹ a 22 °C y 37 °C.

Los hidrogeles de los Ejemplos 1-2 se probaron y los resultados obtenidos se muestran en la FIG. 1 y 2 respectivamente.

[0084] Según los resultados obtenidos, el hidrogel del Ejemplo 1 presentó un comportamiento de fluido no newtoniano. Un fluido no newtoniano es un fluido cuya viscosidad no está definida o es constante, que varía con la temperatura y el esfuerzo de cizalla que se le aplica. El hidrogel del Ejemplo 1 se ajustó bien al modelo reológico de

Herschel-Bulkley ($\eta = \tau_0/\dot{\gamma} + K - \dot{\gamma}\eta - 1$), en el que η es la viscosidad aparente y $\dot{\gamma}$ la velocidad de cizallamiento. La FIG. 1 muestra la evolución de la viscosidad representada del hidrogel del Ejemplo 1 según la velocidad de cizalla. El producto mostró un aumento de la viscosidad con la temperatura, ya que la viscosidad inicial (22 °C) aumentó de < 1 Pa s a 1.550 Pa s a 37 °.

5 La FIG. 2 muestra la evolución de la viscosidad representada del hidrogel del Ejemplo 2 según la velocidad de cizalla.

Estudios preclínicos en ratas y cerdos

10 Estudio 1: Estudio endoscópico en ratas

[0085] Treinta y dos ratas Sprague-Dawley macho (400-450 g) se utilizaron en este estudio. Las ratas se aclimataron durante un mínimo de 7 días antes de la operación. Las ratas se mantuvieron a temperatura ambiente constante (20-22 °C) con una humedad relativa (27-31%) con aireación bajo un ciclo alternativo de 12 h de luz
15 fluorescente y oscuridad. Las ratas se alojaron individualmente en jaulas de policarbonato con acceso libre al agua y alimentos (Teklad Global 2014; Harlan Laboratories Models SL, Barcelona, España). Las ratas sufrieron un mínimo de dolor y sufrimiento debido al uso de anestesia. El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Los animales tenían acceso libre al agua, pero el alimento se retiró 8 h antes del inicio de la preparación intestinal.

20 Se realizó un enema rectal con solución salina inmediatamente antes de la colonoscopia. La colonoscopia se realizó con un gastroscopio Olympus Lucera 260-HDTV/NBI/AFI. Las pinzas de biopsia en caliente (Olympus Medical System, Tokio, Japón) se utilizaron para todos los tratamientos. El generador electroquirúrgico utilizado fue el Olympus PSD-2 (Olympus Medical System). La lesión de la mucosa para reproducir la microperforación del colon se obtuvo siguiendo el modelo descrito en Lorenzo-Zúñiga V, Microperforation of the colon: animal model in rats to
25 reproduce mucosal thermal damage. J. Surg. Res. 2014, 188(2):415-8.

[0086] Después de un periodo de ayuno de 24 horas con acceso libre a agua potable, las ratas se anestesiaron mediante inhalación de isoflurano (1,5% con 98% de O₂) y se colocaron en posición supina. Las heces restantes se eliminaron mediante la inyección de agua a través del ano. Se aplicó una gota de gelatina lubricante (Aquagel;
30 Ecolab, Leeds, Inglaterra) en el esfínter anal para facilitar la inserción del endoscopio. El endoscopio se pasó luego con cuidado por el ano y luego se introdujo bajo visión endoscópica. Se inyectó agua a través del canal de trabajo del endoscopio para visualizar el lumen del colon. En ocasiones, el colon se infla con aire para una mejor visualización del lumen. El dispositivo de coagulación monopolar se pasó acto seguido por el canal accesorio del endoscopio y se aplicó una fuerza de tracción uniforme y constante para agarrar la mucosa colónica en el colon
35 proximal izquierdo, a 6 cm del margen anal, para la creación de la lesión por electrocauterio.

[0087] Los animales se asignaron al azar para recibir (a través del canal de trabajo endoscópico) 2 ml de uno de los siguientes tratamientos (8 ratas cada uno): solución salina (control), sal sódica del ácido hialurónico sódico al 1% p/p y (ejemplo comparativo) y el hidrogel del Ejemplo 1-2. El tratamiento se aplicó como un protector sobre la lesión
40 (técnica de protección endoscópica). Las ratas fueron seguidas endoscópicamente a las 48 h. Los niveles plasmáticos de TNF- α se determinaron a las 48 h utilizando un kit de ensayo colorimétrico (kit ELISA de rata TNF- α , Abcam®). Las ratas se sacrificaron después de 7 días por sobredosis de anestesia (60 mg de pentobarbital por vía intraperitoneal). Después del sacrificio, el colon se recogió y se enjuagó con una solución de Krebs helada. El colon se abrió longitudinalmente y se colocó en una placa de Petri para examinar la mucosa colónica. La superficie de la
45 mucosa del colon distal se inspeccionó con un microscopio binocular (Harvard Apparatus; Panlab, Barcelona, España).

[0088] Se tomaron muestras de espesor total de 4 cm del colon proximal izquierdo. Los segmentos se fijaron en formaldehído al 4% durante 24 h, se incrustaron en parafina y las secciones transversales de 5 mm se tiñeron con hematoxilina y eosina. Las secciones histológicas se examinaron utilizando un microscopio convencional (Olympus).
50 El estudio histológico de las muestras permitió evaluar el diámetro de las lesiones (previo a las 48 h evaluadas bajo vista endoscópica), la tasa de curación de la mucosa y la curación fibrótica o fisiológica. Durante el seguimiento se notificó mortalidad (exitus) y tasa de perforación. Fueron obtenidos los siguientes resultados:

55

Tabla 2

Resultados <i>in vivo</i>	9 g/l de cloruro de sodio (control)	Sal sódica de ácido hialurónico (1%)	Ejemplo 1	Ejemplo 2
N	8	8	8	8
Exitus n (%)	4/8 (50)	2/8 (25)	0/8 (0)	0/8 (0)
Perforación en el 7 día n (%)	4/4 (100)	2/6 (33,3)	0/8 (0)	2/8 (25)
Diámetro de lesiones a las 48 h (cm ²)*	0,56 (0,55-0,59)	0,55 (0,51-0,58)	0,57 (0,54-0,60)	0,57 (0,53-0,59)

Resultados <i>in vivo</i>	9 g/l de cloruro de sodio (control)	Sal sódica de ácido hialurónico (1%)	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Diámetro de lesiones a los 7 días (cm ²)*	0,39 (0,38-0,42)	0,29 (0,21-0,32)	0,17 (0,09-0,25)	0,19 (0,18-0,20)
Tasa de curación de la mucosa (%)	30,3	47,2	70,3	66,6
Curación fibrótica (%)	4/4 (100)	2/6 (33,3)	2/8 (25)	2/8 (25)
Curación fisiológica (%)	0/4 (0)	4/6 (66,6)	6/8 (75)	6/8 (75)
TNF- α basal (pg/ml)	255,54 $\pm$ 2,47	-	-	-
TNF- α 48 h (pg/ml)	627,58 $\pm$ 0,52	338,10 $\pm$ 17,2	289,54 $\pm$ 0,64	344,46 $\pm$ 28,2
* Medido bajo vista endoscópica				

[0089] Los resultados de la tabla 2 mostraron que el hidrogel de la invención obtuvo los mejores resultados en comparación con la solución salina y sal sódica de ácido hialurónico, evitando la mortalidad y evitando o reduciendo el riesgo de perforación a los 7 días. La tasa de curación de la mucosa (porcentaje de restauración de la mucosa) a los 7 días fue significativamente mayor con los hidrogeles de la invención, como se puede observar a partir de la evolución del diámetro de las lesiones de 48 horas a 7 días. La curación fisiológica, que es muy importante para evitar la fibrosis submucosa, y definir como el restablecimiento de las propiedades histológicas y funcionales de la capa mucosa, fue significativamente mayor con el hidrogel del Ejemplo 1 y 2 (6 de 8 animales, 75%) que en la solución salina (0 de 4 animales, 0%) y ácido hialurónico (4 de 6 animales, 66,6%).

Estudio de tomografía computarizada (TC)

[0090] Se usó un microtomógrafo de rayos X *in vivo* (SkyScan 2002, Aartselaar, Bélgica) para obtener una imagen 3D del colon distal (área cicatricial) como se describe en Bartoli R. *et al.*, World J. Gastrointest. Endosc. 2013, 5(5):226-30. Brevemente, después de la endoscopia terapéutica, los animales se colocaron en el área de exploración bajo anestesia con isoflurano. Para visualizar el hidrogel, se mezcló contraste de bario con el producto. Las imágenes de adquisición para la reconstrucción 3D del colon distal duraron más de 20 minutos con una resolución de 32 μ m.

El estudio de TC mostró que el hidrogel permaneció adherido al área de la cicatriz durante al menos 36 horas después de la administración endoscópica.

Estudio 2: Estudio endoscópico en cerdos

[0091] Ocho cerdas (35-40 kg) fueron incluidas en el estudio. Los animales se aclimataron durante 7 días antes de los procedimientos endoscópicos.

Diseño del estudio

[0092] Los animales se sometieron a resección endoscópica de la mucosa (REM) en el colon izquierdo ubicado a 30 cm del margen anal. Los animales se trataron con el Ejemplo 1, aplicado como un protector sobre la lesión que cubría la superficie total de la úlcera (técnica de protección endoscópica, TPE), de la siguiente manera:

A): inyección de solución salina submucosa + REM a 30 cm del margen anal (n = 4)

B): inyección de solución salina submucosa + REM + Ejemplo 1 (tratamiento por TPE 30 cm del margen anal, n = 4)

Lesiones inducidas por REM colónica en cerdos

[0093] Los procedimientos endoscópicos se realizaron con el videogastroscoPIO Olympus Lucera 260-HDTV/NBI/AFI con un diámetro exterior de 9,5 mm, canal de trabajo de 2,8 mm (Olympus, Tokio), bajo sedación con propofol. Se pasó una aguja de inyección de calibre 23 (MTW, Wesel, Alemania) a través del canal accesorio endoscópico. Se crearon elevaciones de la mucosa a 30 cm del margen anal mediante inyección submucosa con solución salina. La REM con polipectomía con asa y corriente combinada se realizó después de la inyección. Los animales se asignaron al azar para recibir el Ejemplo 1 o solución salina (n = 4 cada uno) y se les realizó un seguimiento endoscópico a los 7 y 14 días después de la creación de las lesiones de la mucosa. Después de este tiempo, los cerdos fueron eutanasiados utilizando cloruro de potasio por vía intravenosa bajo sedación y se les realizó una necropsia para obtener muestras de colon como se ha descrito anteriormente. Además, y antes del sacrificio, se evaluó una lesión adicional inducida por REM a 15 cm del margen anal a todos los animales para obtener lesiones "basales".

Evaluaciones

[0094] La curación de la mucosa se evaluó como área media ulcerada después de 7 y 14 días. La medición de la
5 lesión de la mucosa se realizó bajo una vista endoscópica durante el seguimiento como comparación con una pinza abierta (5 mm) o por medición directa con el espécimen.

[0095] La lesión térmica se evaluó con una escala de 1 a 4: 1) necrosis de la mucosa; 2) necrosis submucosa; 3) necrosis transmural; 4) peritonitis, microperforación. Para realizar esto, los segmentos se fijaron en formaldehído al
10 4% durante 24 h, se incrustaron en parafina y las secciones transversales de 5 µm se tiñeron con hematoxilina y eosina (H y E). Las secciones histológicas se examinaron utilizando un microscopio convencional (Olympus, Shinjuku-ku, Tokio, Japón).

Resultados

15 **[0096]** Todos los animales sobrevivieron al final del estudio. El área ulcerada media basal inducida por REM fue comparable en ambos grupos ($A = 2,12 \pm 1,45 \text{ cm}^2$, $B = 2,57 \pm 1,53 \text{ cm}^2$; $p = \text{n.s.}$). Del mismo modo, la lesión térmica inducida fue comparable en ambos grupos ($A = 2,45 \pm 0,46$ frente a A y $B = 2,75 \pm 0,46$; $p = \text{n.s.}$). La tasa de curación de la mucosa en la semana 2 (porcentaje de restauración de la mucosa) fue significativamente mayor en
20 los animales tratados con el Ejemplo 1 ($B = 90,2 \pm 3,9\%$ vs $A = 73,1 \pm 12,6\%$; $p = 0,002$).

Referencias citadas en la solicitud

[0097]

25 Niimi K. *et al.*, "Subserosal injection of hyaluronic acid may prevent perforation after endoscopic resection", World J. Gastrointest. Endosc. 2009, 1(1):61-4.

30 Lorenzo-Zúñiga V. *et al.*, "Microperforation of the colon: animal model in rats to reproduce mucosal thermal damage", J. Surg. Res. 2014, 188(2):415-8.

Bartolí Endosc. 2013, 5(5):226-30. R. *et al.*, "Colonoscopy in rats: An endoscopic, histological and tomographic study", World J. Gastrointest. Endosc. 2013, 5(5):226-30.

35 WO2011072399

WO2013006671

US2008119437

40

REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica que comprende:
- 5 a) de 0,6 a 1,5% en peso de un ácido hialurónico o de una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo,
 b) de 0,75 a 25% en peso de uno o más agentes adhesivos, y
 c) de 1,5 a 2,5% en peso de un antibiótico no absorbible;
- 10 en la que todos los porcentajes se expresan con respecto al peso total de la composición, siempre que la suma de las cantidades de los componentes sea igual o inferior al 100%.
2. La composición tópica según la reivindicación 1, que tiene una adhesión a temperatura corporal que es igual o inferior a -10 mN/s.
- 15 3. La composición tópica según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que tiene una viscosidad a temperatura corporal que es de 0,5 a 1.600 Pa s.
4. La composición tópica según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que es una composición acuosa.
- 20 5. La composición tópica según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el ácido hialurónico o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable es una sal sódica del ácido hialurónico.
6. La composición tópica según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el agente adhesivo es un éter de
- 25 celulosa.
7. La composición tópica según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el antibiótico no absorbible es rifaximina.
- 30 8. La composición tópica según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende un compuesto plurónico.
9. Un dispositivo de inyección que comprende la composición tópica definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
- 35 10. Un kit que comprende el dispositivo de inyección definido en la reivindicación 9, y un dispositivo de administración adecuado para acoplarse al dispositivo de inyección.
11. Una composición tópica definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de lesiones de la mucosa.
- 40 12. La composición tópica para su uso según la reivindicación 11, que está destinada a la administración por medio de un dispositivo de administración apropiado.
13. La composición tópica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en la que las lesiones de la
- 45 mucosa son inducidas por una lesión térmica asociada/causada por una endoscopia terapéutica.
14. Una composición tópica definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en la prevención del síndrome post-polipectomía.
- 50 15. Una composición tópica definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso como tratamiento sellador en anastomosis quirúrgicas y pérdidas o fistulas en el tracto gastrointestinal.
16. Una composición tópica definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso como terapia adyuvante para tratamientos mecánicos en perforaciones gastrointestinales.
- 55

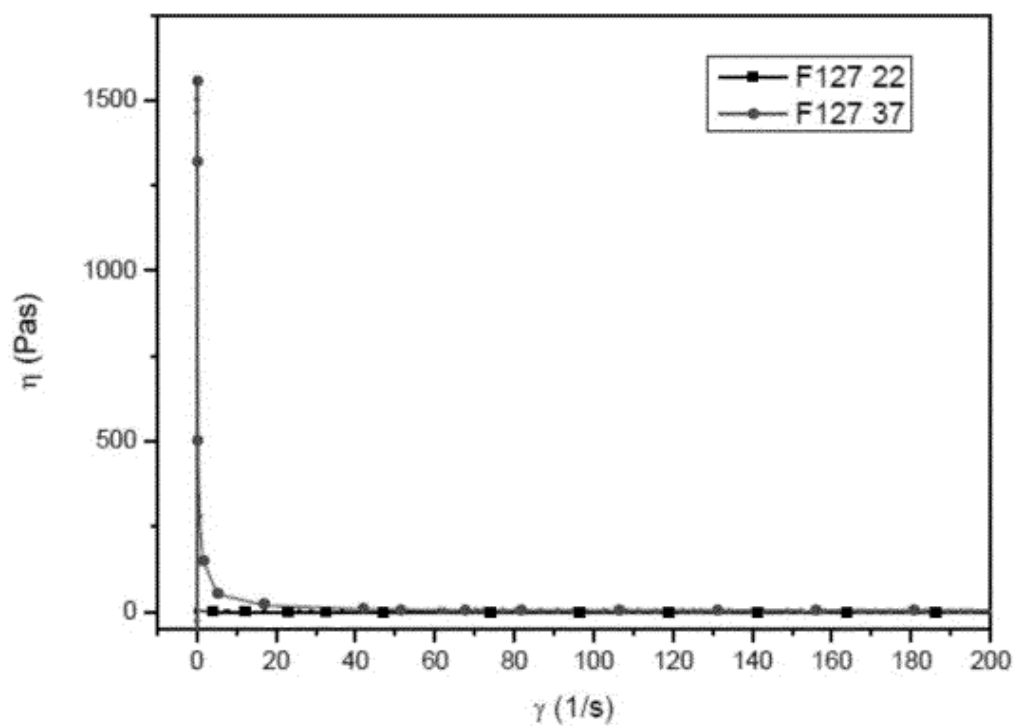


FIG. 1

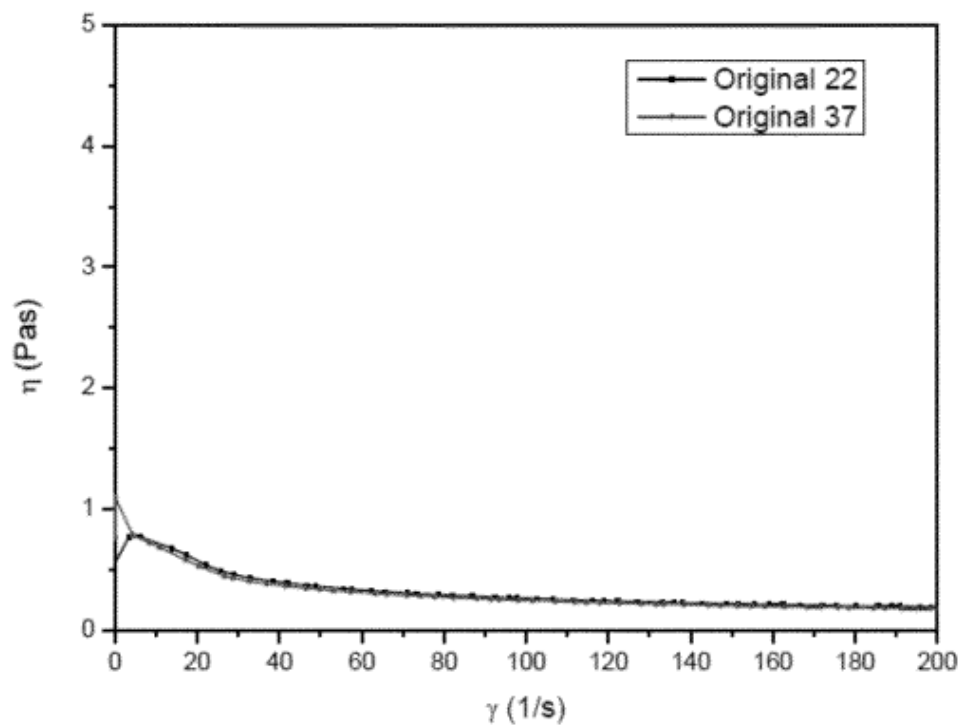


FIG. 2