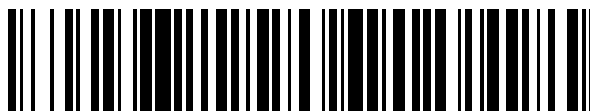


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 561**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 33/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2017** E 17153191 (6)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019** EP 3199144

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades periodontales o periimplantarias**

30 Prioridad:
26.01.2016 DE 102016101280

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.10.2019

73 Titular/es:
BRÖSELER, FRANK (100.0%)
Krefelder Straße 73
52070 Aachen, DE

72 Inventor/es:
BRÖSELER, FRANK

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 727 561 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 farmacéutica para el tratamiento de enfermedades periodontales o periimplantarias

Introducción

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración tópica en el tratamiento de enfermedades periodontales y/o periimplantarias en seres humanos o animales mamíferos.

10 En el caso de la periodontitis se trata de una enfermedad inflamatoria degenerativa del periodonto (aparato de sostén del diente, ligamiento). En este caso, la periodontitis no se caracteriza solo por una infección bacteriana, sino como manifestaciones concomitantes aparece la expansión de profundas "bolsas" no fisiológicas (espacios entre los dientes y la encía circundante), así como una degradación del hueso alveolar, que finalmente pueden llevar a una pérdida del diente. La periimplantitis se manifiesta en una pérdida del tejido duro (óseo) de soporte alrededor de un implante dental, el cual funciona como raíz dental artificial, combinada con una reacción inflamatoria de los tejidos blandos periimplantarios (med: mucositis). En este caso participan esencialmente las biopelículas microbianas estructuradas de forma similar como las de la periodontitis.

15 Las bacterias asentadas sobre las superficies sólidas en el interior de un líquido circundante se agregan para formar una denominada biopelícula que se une con otros materiales orgánicos e inorgánicos en una matriz de polisacáridos. Complejos de este tipo sobre superficies dentales o también sobre superficies de implantes se denominan biopelícula oral o placa.

20 El fin principal en el tratamiento de la periodontitis y la periimplantitis es la reducción de la carga bacteriana en el periodonto. Puesto que las bacterias están dispuestas en dicha biopelícula, una premisa principal para el tratamiento de tratamientos periodontales es una profunda higiene bucal, así como una eliminación mecánica de la placa. Pero aparte de esto, el tratamiento local medicamentoso es estado de la técnica: así en el documento WO 92/00718 A se describe un sistema para la liberación controlada de sustancias quimioterapéuticas en determinados sitios del espacio bucal, y ciertamente para el tratamiento de enfermedades periodontales. El método anteriormente conocido consiste en el emplazamiento de un sistema suministrador de polímeros directamente en el tejido de la encía. Según la doctrina de esta publicación, la introducción de las sustancias farmacéuticamente activas no se debe hacer en la bolsa alveolar, es decir en el espacio entre el tejido alveolar infectado y el diente. El sistema de suministro anteriormente citado puede presentar, por ejemplo, microcápsulas y también microesferas, fibras de liposomas, varitas, películas y análogos, en las cuales se ha introducido respectivamente el principio farmacéuticamente activo. Como material para las cápsulas se menciona un polímero biológicamente degradable o bien biológicamente no degradable, siendo preferido el primero, puesto que se prescinde de una separación después de finalizar el tratamiento. El principio activo a liberar debe poseer o bien propiedades antimicrobianas o desplegar un efecto inhibidor de la inflamación. A través de un flujo de suero a partir del tejido de la encía en la bolsa alveolar se deben crear concentraciones suficientes de principio activo para matar las bacterias tanto en el tejido como también en la bolsa. En relación con esto, se describen las ventajas especialmente frente a los sistemas de suministro que están dispuestos por sí mismo en la bolsa alveolar. Pero la administración en el tejido de la encía es por ello también ventajosa porque los normales procesos de higiene dental no pueden provocar una eliminación indeseada de los principios activos del lugar del tratamiento.

40 Además de esto, el documento WO 96/13253 A da a conocer el empleo de un antibiótico de tipo tetraciclina para el tratamiento de enfermedades periodontales. Se describe un sistema de suministro degradable para la liberación de los principios activos. En este caso, existe un núcleo a base de una unidad de alginato de sodio y el principio activo farmacéutico. La superficie debe estar recubierta con quitosano. También se menciona la utilización de microcápsulas con polisacárido. Como principios activos o bien se citan diversos antibióticos, pero también alternativamente ibuprofeno y fluriprofeno.

45 Además, del documento WO 2013/166459 A se conoce una composición oral con un formador de quelatos biocompatible, en una concentración mínima de 0,1% en peso. Además de esto, la composición conocida contiene una sustancia que debe mejorar la penetración. La composición conocida se debe combinar con un sistema de suministro en forma de una dispersión liposomal. También se citan suspensiones coloidales de microcápsulas y nanocápsulas. A causa de las propiedades de la biopelícula de la placa se descarta el combatir las bacterias que ocasionan la periodontitis o periimplantitis con ayuda de principios activos antibióticos. Más bien se debe combatir y destruir una reactividad cruzada entre los diferentes componentes funcionales de la placa, para lo cual se deben utilizar los formadores de complejos antes mencionados, especialmente EDTA.

55 A partir del documento US 8449918 B2 se conoce una composición farmacéutica para la administración tópica, entre otros para el tratamiento de enfermedades dentarias. La composición anteriormente conocida contiene una sustancia soporte en la cual están embutidas un gran número de microcápsulas, presentando las microcápsulas en cada caso una estructura de núcleo-corteza. En el interior de las microcápsulas se encuentra al menos un principio activo, el cual por estar alojado en las microcápsulas está protegido antes de la administración tópica, y después del comienzo de la administración se debe liberar controladamente y durante un espacio de tiempo prolongado en el lugar del tratamiento. El principal caso de administración de la composición anteriormente conocida es el tratamiento

del acné y para este fin se propone como principio activo preferido a introducir en las microcápsulas peróxido de benzoilo, el cual por un lado sin el encapsulamiento poseería una estabilidad insuficiente y, por otro, podría destruir o al menos perjudicar los demás principios activos que se encuentren en la composición, debido a su gran reactividad. Junto al tratamiento del acné, la utilización de las microcápsulas con peróxido de benzoilo en ellas contenido, anteriormente conocidas, se ha propuesto también como medio antibacteriano y blanqueador en la pasta dentífrica.

Según la doctrina del documento US 8449918 B2 en la sustancia soporte puede estar contenida también, es decir no encapsulada, otra sustancia activa. En este caso, el principio activo no encapsulado y el principio activo contenido en las microcápsulas deben ser químicamente reactivos entre sí. En este sentido, se citan un gran número de posibles principios activos que pueden estar presentes en las microcápsulas o en forma no encapsulada en la sustancia soporte. Sustancias que actúan de forma antiséptica no se citan como tales en el documento US 8449918. Siempre que el peróxido de benzoilo se contemple como sustancia antisépticamente activa, se ha previsto su utilización exclusivamente en forma encapsulada. En ello radica precisamente la esencia de la doctrina del US 8449918 B2 para evitar de manera segura interacciones del peróxido de benzoilo con otros principios activos contenidos eventualmente en la sustancia soporte, antes de su administración.

Además de esto, a partir de los documentos WO 90/00048 A1, US 5500228 y US2013/0195953 A1 se conocen respectivamente sistemas de suministro de principios activos, en los cuales para el caso de una administración tópica se debe alcanzar a partir del sistema de suministro una liberación del principio activo controlada en el tiempo. Conforme al documento WO 90/00048 A1 el sistema de suministro debe estar embutido en una sustancia soporte viscosa en forma de un termogel. El sistema de suministro con liberación retardada en el tiempo se compone de microcápsulas en forma de una película salina anisotrópica semipermeable, la cual se forma por la reacción de un ácido de Lewis o de una sal suya con una base de Lewis o una sal suya. Dentro de la sustancia soporte puede estar contenido un ulterior principio activo, el cual se diferencia del principio activo microencapsulado o puede ser idéntico a éste. Como principios activos son conocidos especialmente los antibióticos.

Además, en el documento US 5500228 se divulgan también microcápsulas "secas" que no están embutidas en una sustancia soporte particular. En el caso de los principios activos microencapsulados se puede tratar o bien de un antibiótico o de un antiséptico u de otros principios activos. El polímero que forma la envoltente de las microcápsulas debe adquirir por contacto con humedad una propiedad pegajosa y adherirse al tejido con el que entra en contacto y, de este modo está protegido contra una rápida extracción por lavado. Nuevamente, las cápsulas tienen la misión, por un lado de proteger el principio activo en ellas contenido de influencias externas hasta el momento de la administración y, por otro lado de garantizar una tasa de liberación controlada a lo largo del tiempo. Puesto que alrededor de las microcápsulas no existe ninguna sustancia soporte, tampoco puede estar contenido ningún principio activo no encapsulado en la composición farmacéutica anteriormente conocida. El documento EP 0244118 da a conocer preparados periodontales con liberación controlada de principio activo, los cuales contienen a) principios activos encapsulados como micropartículas, y b) un medio de suspensión para las microcápsulas.

Finalmente, el documento US 2013/0195953 A1 da a conocer también un procedimiento para el tratamiento de inflamaciones, en el cual las microcápsulas pueden estar suspendidas en una sustancia soporte en forma de un gel. En el procedimiento anteriormente conocido, la administración tópica de la composición farmacéutica se debe hacer también para el tratamiento de una inflamación a causa de periodontitis. Como principios activos en la conocida composición se debe utilizar especialmente un NSAID o Resolvin. La utilización de antibióticos o antisépticos no se propone en el documento US 2013/0195953 A1.

Todos los métodos de tratamiento anteriormente conocidos y los principios activos utilizados en ellos desgraciadamente solo han resultado condicionalmente eficaces.

Objeto

La invención se fundamenta en el objeto de poner a disposición una composición farmacéutica con la cual se pueda mejorar el éxito del tratamiento frente al del estado de la técnica.

Solución

La solución del objeto anteriormente citado conforme a la invención consiste en una composición farmacéutica para la administración tópica en el tratamiento de enfermedades periodontales y/o periimplantarias en seres humanos o animales mamíferos, que comprende

- al menos una sustancia antisépticamente activa,
- al menos una sustancia antibióticamente activa, la cual se encuentra en cápsulas, las cuales después de la administración liberan la sustancia antibióticamente activa de forma controlada en el tiempo,
- al menos una sustancia soporte, en la cual se encuentran las cápsulas que contienen la al menos una sustancia antisépticamente activa y la al menos una sustancia antibióticamente activa,

presentando la composición a una temperatura ambiente de 20°C una viscosidad dinámica entre 5 mPas y 10⁵ mPas, preferentemente entre 50 mPas y 10⁴ mPas, más preferentemente entre 100 mPas y 10⁴ mPas.

Una característica esencial de la invención está constituida por la combinación de una sustancia antisépticamente activa con una sustancia antibióticamente activa. En este caso, la sustancia antisépticamente activa tiene la misión al principio del tratamiento, especialmente después de una separación mecánica anterior o simultánea de la biopelícula, de realizar una desinfección del lugar o de las zonas de tratamiento y desactivar o destruir la biopelícula y las bacterias en ésta contenidas. Esta medida representa el primer paso en la administración de la composición conforme a la invención. Por ello, la sustancia antisépticamente activa tampoco se debe encontrar exclusivamente en las cápsulas, respectivamente cuando una parte de ésta se encuentra adicionalmente dentro con la sustancia antibióticamente activa, otra parte se tiene que encontrar en el soporte, para que ésta se encuentre disponible en el lugar que se ha de tratar, inmediatamente al comienzo del tratamiento. El segundo componente esencial es la sustancia antibióticamente activa, la cual actúa después de la desinfección sobre los microorganismos remanentes e interfiere o minimiza su nuevo desarrollo (med.: bactericida, bacteriostásis). En cuanto a la sustancia antibióticamente activa es especialmente decisiva la componente temporal de su disponibilidad. Así, no es suficiente administrar la sustancia antibióticamente activa de modo que desde el instante de la administración se encuentre inmediatamente disponible de una vez en toda la cantidad o respectivamente en un espacio de tiempo muy corto. Más bien, es importante una liberación retardada en el tiempo, la cual procura que a lo largo de un prolongado espacio de tiempo de tratamiento, típicamente un gran número de días o semanas, se garantice una liberación lo más homogénea posible de la al menos una sustancia antibióticamente activa. En este caso, no importa que sea una tasa de liberación exactamente constante durante un determinado espacio de tiempo, sino que cabe pensar igualmente en una liberación intermitente de determinadas cantidades (respectivamente iguales o diferentes) de principio activo y sin mermar el éxito de un tratamiento. Razonablemente, se comienza con la liberación de la al menos una sustancia antibióticamente activa inmediatamente después de la administración de la composición conforme a la invención, pero también es posible prever primero una cierta fase inicial sin tratamiento antibiótico para finalizar primeramente la fase de desinfección con ayuda de la al menos una sustancia antisépticamente activa, o para dejar que manifieste su efecto, Así, en caso necesario se pueden evitar interacciones entre el antiséptico y el antibiótico.

Otro aspecto esencial de la invención consiste en obtener una viscosidad suficientemente elevada para que la composición administrada permanezca el mayor tiempo posible en el lugar del tratamiento, es decir especialmente en el interior de una bolsa en la encía, y no sea eliminada pronto por la saliva, la secreción propia del cuerpo, el alimento u otras influencias. La consistencia propuesta conforme a la invención en la administración corresponde a la de aproximadamente la miel o el sirope, por lo tanto permite una cierta distribución y una "fluencia viscosa" a partir de un instrumento de administración y la distribución en el interior de la bolsa de la encía, evita en todo caso una salida involuntaria y rápida de la misma.

Conforme a la invención, se puede haber previsto que la viscosidad de la composición después de su administración pueda seguir aumentando como consecuencia de una interacción con el fluido corporal y/o por aumento de la temperatura ambiente a la temperatura fisiológica corporal (aprox. 36°C a 38°C). Tal incremento de la viscosidad después de la distribución en la bolsa periodontal o periimplantar es de gran ayuda puesto que se reduce aun más el riesgo de una salida involuntaria o por lavado. La viscosidad al finalizar el endurecimiento inducido por el fluido corporal y/o incremento de la temperatura se podría situar en el intervalo de aproximadamente 10³ a 10⁶ mPas, lo que corresponde a una consistencia "pastosa". La ejecución de una viscosidad en el intervalo anteriormente citado antes de la administración es desfavorable, puesto que entonces no se puede asegurar una distribución homogénea en la bolsa de la encía, respectivamente la administración se podría dificultar con los instrumentos habituales.

El posterior incremento de la viscosidad se puede basar en que por incremento de la temperatura (desde la temperatura ambiente, respectivamente temperatura fría de almacenamiento a la temperatura corporal) se forman segregaciones, las cuales modifican la sustancia soporte en el interior de la composición en cuanto a su capacidad de fluencia.

En relación al posterior incremento de la viscosidad de la composición es sobre todo significativo que tanto el proceso de la liberación controlada en el tiempo de la sustancia antibióticamente activa como también la difusión de este principio activo a partir de la composición en el tejido circundante a ser posible no se impida, en todo caso que no se interfiera del todo.

Conforme a una ejecución de la invención la al menos una sustancia antisépticamente activa puede pertenecer a una de las siguientes clases de sustancias:

- alcoholes
- peróxidos
- compuestos que contienen yodo o cloro
- derivados de la colina

- derivados de la benzoquinona

Conforme a una forma de ejecución de la composición conforme a la invención las cápsulas pueden ser nano y/o microcápsulas. Un material posible para las cápsulas es por ejemplo, un polisacárido. Eventualmente, sobre las cápsulas se puede haber depositado un recubrimiento exterior.

- 5 Hay que considerar como ventajoso que en una primera parte de las cápsulas tenga lugar una liberación de la al menos una sustancia antibióticamente activa contenida, en un espacio de tiempo entre 1 día y 10 días a partir de la administración, mientras que en una posible segunda parte de las cápsulas tenga lugar una liberación en un espacio de tiempo entre 1 día y 20 días a partir de la administración. Se pueden utilizar también más de dos partes con diferente característica de liberación. Esto puede ser razonable especialmente en el caso de tratamientos de muy
10 larga duración. Puede ser razonable, introducir en las cápsulas con las diferentes características de liberación la misma sustancia antibióticamente activa o también distintas sustancias antibióticamente activas. También cabe pensar en una combinación, así por ejemplo en el sentido de que una primera sustancia antibióticamente activa esté contenida en dos o más clases de cápsulas con diferentes características de liberación, y una segunda o también
15 tercera sustancia antibióticamente activa esté incluida igualmente en respectivamente dos o más clases de cápsulas con diferentes características de liberación.

- Un perfeccionamiento de la invención consiste en que la sustancia soporte sea un gel, un alginato, una composición lipídica o una mezcla de las sustancias anteriormente citadas. Como aditivos para la sustancia soporte se pueden emplear resinas naturales para influir sobre la consistencia, especialmente para incrementar la viscosidad. En el caso de las composiciones lipídicas se puede tratar también de una emulsión, especialmente una con una fase acuosa penetrante, para asegurar la capacidad de penetración de la al menos una sustancia antibióticamente activa y/o la al menos una sustancia antisépticamente activa.
20

Se da a conocer, además, un procedimiento para el tratamiento de enfermedades periodontales y/o periimplantarias en seres humanos y animales mamíferos utilizando una composición farmacéutica con

- al menos una sustancia antisépticamente activa,
- 25 - al menos una sustancia antibióticamente activa, la cual se encuentra en cápsulas, las cuales después de la administración liberan la sustancia antibióticamente activa contenida de forma controlada en el tiempo, al menos una sustancia soporte en la cual se encuentran la al menos una sustancia antisépticamente activa y las cápsulas que contienen la al menos una sustancia antibióticamente activa,

- 30 presentando la composición a la temperatura ambiente una viscosidad dinámica entre 5 mPas y 10⁵ mPas, caracterizado por las siguientes etapas:

- a) en la zona de una bolsa periodontal o periimplantaria se destruye o se separa una biopelícula con al menos parcialmente microorganismos patógenos,
- b) en la bolsa periodontal o periimplantaria se introduce la composición farmacéutica anteriormente citada, de manera de que al menos entre en contacto con las zonas limpias según a) de la superficie de la raíz dentaria o del implante.
35

La destrucción y/o separación de la biopelícula según a) se puede realizar con al menos un medio mecánico y/o químico.

Ejemplo de ejecución

- 40 La invención se ilustra más detalladamente con ayuda del ejemplo de ejecución de una composición farmacéutica y de su administración en una bolsa dentaria, la cual se ha representado esquemáticamente en la figura del dibujo.

- El dibujo muestra un corte esquemático por una mandíbula humana. Un diente 1 se puede dividir en una corona dental 2 y una raíz dental 3, limitando una línea límite 4 que rodea el diente 1 en sentido circunferencial la corona dental 2 de la raíz dental 3. En la corona dental 2 se trata por lo tanto – de la parte clínicamente visible del diente 1 - en el caso de condiciones morfológicas regulares sanas. En otra línea límite 6, la gingiva 5 pasa al interior del epitelio de unión 7. La unión entre la raíz dental 3 y el hueso periodontal 8 se forma por un aparato de sujeción a base de fibras.
45

- La composición farmacéutica conforme a la invención se introduce mediante un instrumento de administración adecuado (por ejemplo, una cánula) en una bolsa 10 periodontal o periimplantaria situada entre una superficie 9 de la raíz 3 del diente, por un lado, y la gingiva 5, respectivamente del epitelio de unión 7, por otro lado. Antes de la introducción se elimina mecánicamente una biopelícula adherida a la superficie 9 de la raíz del diente y/o se destruye químicamente para reducir la carga de bacterias de la bolsa 10 y crear en lo posible buenas condiciones de inicio para el subsiguiente tratamiento medicamentoso.
50

5 La composición farmacéutica presenta como sustancia soporte, tal como se ha descrito anteriormente, un gel, un alginato, una composición lipídica o una mezcla de las sustancias antes citadas. Como aditivos en la sustancia soporte se pueden emplear resinas naturales para influir sobre la consistencia. De la clase de sustancias de los alginatos/derivados de alginatos entran en consideración especialmente los propilenglicolalginatos [PGA], puesto que estos son sintetizables y se utilizan ya con éxito desde hace tiempo como sustancias soporte para la liberación controlada en el tiempo de los medicamentos, por ejemplo, en el caso de los denominados comprimidos retardados.

10 En la sustancia soporte se encuentran micro o nanocápsulas como soportes independientes para la al menos una sustancia antibióticamente activa. Estas micro o nanocápsulas constituidas por un polisacárido tienen una forma 3-dimensional esférica u ovoidal de 100 a 10.000 nm de diámetro. Las micro o nanocápsulas se pueden sintetizar y se pueden añadir a la sustancia soporte, la cual frente a las micro o nanocápsulas se ha de comportar de forma químicamente neutra (ninguna lisis de las micro o nanocápsulas por la sustancia soporte). Además de esto, en la sustancia soporte se encuentra una sustancia antisépticamente activa en forma de peróxido de hidrógeno.

15 La viscosidad dinámica de la composición, antes de su administración a la temperatura ambiente (20°C) es aproximadamente de 100 mPas. Como consecuencia del efecto de la temperatura corporal y/o del suero corporal sobre la sustancia soporte se produce al cabo de unas pocas horas después de la administración un incremento de la viscosidad a aproximadamente 10^4 mPas a 10^5 mPas.

El tratamiento de una periimplantitis se efectúa de manera análoga al modo de proceder mencionado anteriormente en el caso de la periodontitis, solo que la introducción en una bolsa periimplantaria tiene lugar entre una superficie del implante ya no integrada en el hueso y el tejido blando periimplantario modificado por la inflamación.

20 **Lista de referencias**

- 1 Diente
- 2 Corona dental
- 3 Raíz del diente
- 4 Línea límite
- 25 5 Gingiva
- 6 Línea límite
- 7 Epitelio de unión interno
- 8 Mandíbula
- 9 Superficie
- 30 10 Bolsa periodontal

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para la administración tópica en el tratamiento de enfermedades periodontales o periimplantarias en seres humanos o animales mamíferos, que comprende
 - al menos una sustancia antisépticamente activa,
- 5 - al menos una sustancia antibióticamente activa, la cual se encuentra en cápsulas, las cuales después de la administración liberan la sustancia antibióticamente activa de forma controlada temporalmente,
- al menos una sustancia soporte, en la cual se encuentra al menos una parte de la sustancia antisépticamente activa,
- 10 presentando la composición a una temperatura ambiente de 20°C una viscosidad dinámica entre 5 mPas y 10⁵ mPas, preferentemente entre 50 mPas y 10⁴ mPas, más preferentemente entre 100 mPas y 10⁴ mPas.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que la al menos una sustancia antisépticamente activa es
 - un alcohol y/o
 - un compuesto de amonio cuaternario y/o
 - 15 - un compuesto de yodo y/o
 - un compuesto halogenado y/o
 - un compuesto que contiene mercurio.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que la al menos una sustancia antibióticamente activa presenta al menos uno de los mecanismos de acción siguientes:
 - 20 - inhibición de la síntesis de la pared celular,
 - inhibición de la biosíntesis de proteínas en el ribosoma,
 - efecto sobre los ácidos nucleicos bacterianos.
4. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que las cápsulas son nanocápsulas y/o microcápsulas.
- 25 5. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que las cápsulas están constituidas por un polisacárido.
6. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que la liberación de la al menos una sustancia antibióticamente activa contenida en las cápsulas tiene lugar durante un espacio de tiempo de al menos 5 días, preferentemente de al menos 10 días.
- 30 7. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que en una parte de las cápsulas tiene lugar una liberación de la al menos una sustancia antibióticamente activa contenida, en un espacio de tiempo entre un día y 10 días a partir de la administración, y/o en una segunda parte de las cápsulas tiene lugar una liberación de la al menos una sustancia antibióticamente activa contenida, en un espacio de tiempo entre un día y 20 días, y/o en una tercera parte de las cápsulas tiene lugar una liberación de la al menos una sustancia antibióticamente activa contenida, en un espacio de tiempo entre 10 días y 20 días.
- 35 8. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que la sustancia soporte es preferentemente un gel o una composición lipídica o una mezcla de las sustancias anteriormente citadas.
9. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que la viscosidad de la composición después de la administración se incrementa por una interacción con fluido corporal y/o por la temperatura corporal, situándose preferentemente la viscosidad después del comienzo de la interacción con el fluido corporal y/o por la temperatura corporal, preferentemente después de un espacio de tiempo de un día a tres días, entre 10³ mPas y 10⁶ mPas.
- 40 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada por que el incremento de la viscosidad tiene lugar por una salificación a continuación de una hidrolización de la composición condicionada por el fluido corporal, especialmente de la sustancia soporte, especialmente de la sustancia soporte configurada como un gel.
- 45

