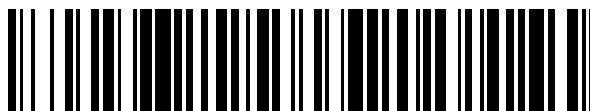


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 372**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/7032 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2017 PCT/IB2017/050561**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.08.2017 WO17137871**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2017 E 17705172 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3413871**

54 Título: **Composición para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas**

30 Prioridad:

08.02.2016 IT UB20160543
08.11.2016 WO PCT/IB2016/056719

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.05.2020

73 Titular/es:

SOOFT ITALIA S.P.A. (100.0%)
Contrada Molino, 17
63833 Montegiorgio (FM), IT

72 Inventor/es:

BIONDI, MARCO;
BIONDI, PIERO;
STAGNI, EDOARDO y
STAGNI, MARCELLO

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 758 372 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 para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere al campo médico farmacéutico y, más específicamente, al campo técnico de las preparaciones tópicas y que se utiliza en el tratamiento de infecciones bacterianas. Aunque la composición de la presente invención y su uso en el tratamiento de infecciones microbianas se dirige preferiblemente hacia
 10 aplicaciones oftálmicas directamente sobre la superficie corneal, se contempla que la presente invención también se pueda aplicar a otras formas de administración tópica, así como para la administración oral y parenteral.

Antecedentes de la invención

15 Aunque la infección ocular puede considerarse una infección menor, puede poner en peligro la visión y debe tratarse eficazmente mediante el uso apropiado y seguro de agentes adecuados capaces de actuar contra la infección, ya sea inhibiendo la propagación de un agente infeccioso o destruyendo directamente al agente infeccioso. Las infecciones bacterianas oculares afectan a sujetos de todas las edades y con alta frecuencia a recién nacidos y niños.

20 El ojo humano, como todas las demás estructuras del cuerpo que están en contacto con el entorno externo, a menudo está sometido al ataque de microorganismos patógenos, tales como bacterias, virus, protozoos, hongos, etc., responsables de infecciones más o menos importantes y extensas.

25 Las infecciones oculares pueden afectar a las estructuras externas del ojo, por ejemplo, las glándulas sebáceas ubicadas en los párpados (chalazión), una glándula del párpado (orzuelo), el borde del párpado y la conjuntiva (blefaritis o blefaroconjuntivitis), las infecciones pueden afectar a los conductos lagrimales, más precisamente, al saco lagrimal y/o a los surcos lagrimales (dacriocistitis y/o canaliculitis); la mucosa conjuntival (conjuntivitis); cuando la infección afecta a la córnea alcanza la queratitis o queratoconjuntivitis.

30 Las infecciones oculares que afectan a la parte posterior del globo ocular causan uveítis si el proceso involucra la membrana vascular del ojo, mientras que la endoftalmitis es un proceso infeccioso severo localizado dentro del globo ocular.

35 Los síntomas de las infecciones oculares están claramente vinculados a las estructuras involucradas y al grado de extensión del proceso de la enfermedad. Los primeros síntomas que ocurren son: párpado con inflamación más o menos evidente, hiperemia conjuntival (enrojecimiento de la conjuntiva), quemazón, desgarro o secreción y fotofobia (intolerancia a la luz). En los casos más graves, los síntomas anteriores se asocian con dolor ocular e hipertonicidad (aumento de la presión ocular).

40 La mayoría de los casos de infecciones bacterianas oculares agudas se resuelven espontáneamente en 7-10 días, pero la administración de antibióticos puede disminuir la gravedad de la enfermedad, su transmisión y también minimizar las complicaciones y las tasas de reinfección. El tratamiento terapéutico para las infecciones bacterianas oculares requiere el uso de gotas oculares y ungüentos oftálmicos que tienen actividad antimicrobiana para aplicarse
 45 directamente en el ojo.

Las ventajas respectivas de las gotas o ungüentos para los ojos incluyen agudeza visual conservada y contacto prolongado, y un efecto calmante.

50 Se han incluido muchos antibióticos diferentes en la formulación diseñada para la administración tópica, y en particular para la administración oftálmica tópica. Los patrones de práctica para prescribir antibióticos tópicos varían. La mayoría de los profesionales prescribe un agente de amplio espectro sobre una base empírica sin un ensayo cultural para un caso de rutina, leve a moderado de conjuntivitis bacteriana y prescriben a los pacientes que busquen atención de seguimiento si no se produce la mejora esperada o si la visión se ve afectada.

55 Por tanto, generalmente, se prescriben antibióticos de amplio espectro, activos contra la mayoría de las bacterias; cuando se aísla el germen responsable de la infección, se prefieren gotas oculares o ungüento oftálmico que contenga un medicamento específico.

60 Sulfacetamida de sodio, cloranfenicol, gentamicina, tobramicina, azitromicina, neomicina, combinación de trimetoprima y polimixina B, ciprofloxacina, ofloxacina, gatifloxacina y eritromicina son representantes de los agentes de primera línea comúnmente utilizados.

65 Como apoyo a la terapia con antibióticos, a menudo se recomienda el uso complementario de gotas oculares con corticosteroides que tienen acción antiinflamatoria.

Por ejemplo, para el tratamiento de la infección ocular apoyada por *Pseudomonas aeruginosa* las gotas oculares más indicadas están formuladas con gentamicina; en cambio, el ácido fusídico se recomienda para la conjuntivitis bacteriana causada por estafilococos.

- 5 Particularmente desafiante es el tratamiento de las formas de queratitis bacteriana, como un proceso que amenaza la visión y una causa principal de opacidad corneal y pérdida de visión en todo el mundo. La queratitis bacteriana es una infección ocular potencialmente devastadora que puede ocurrir cuando la barrera epitelial corneal se ve comprometida debido a una lesión o trauma, que conduce a ulceración e infiltración de células inflamatorias. Una característica particular de la queratitis bacteriana es su rápida progresión; la destrucción corneal puede completarse en 24-48 horas con algunas de las bacterias más virulentas. De hecho, la ulceración de la córnea, la formación de absceso estromal, el edema corneal circundante y la inflamación del segmento anterior son característicos de esta enfermedad. La infección se debe en gran parte a la *S. aureus* Gram-positiva, *S. epidermidis*, y varios *Streptococcus* y *Bacillus* spp., pero también bacterias Gram negativas como *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *Moraxella lacunata*, *Microbacterium liquefaciens* y *H. influenzae*. Las lentes de contacto están cada vez más involucradas en la queratitis: el uso de contacto ahora representa más de la mitad de todos los casos de queratitis bacteriana y se ha convertido en el factor de riesgo más importante.

El diagnóstico y el tratamiento inmediatos son importantes para evitar resultados que amenacen la visión, incluyendo cicatrices o perforaciones corneales. La elección del tratamiento se basa en el uso de un solo agente antimicrobiano, o una combinación de agentes antimicrobianos, eso proporciona una amplia gama de actividad contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Una vez que el patógeno ha sido aislado, el tratamiento puede modificarse de acuerdo con el patrón de susceptibilidad *in vitro* del aislado. Se han utilizado antibióticos combinados fortificados especialmente preparados para proporcionar una cobertura de amplio espectro. La disponibilidad limitada, coste, los efectos adversos y los inconvenientes de estas preparaciones fortificadas han llevado al uso de fluoroquinolonas tópicamente. En consecuencia, la resistencia emergente de *Staphylococcus aureus* a la ciprofloxacina y la ofloxacina han generado preocupación sobre el uso de la monoterapia con estos agentes para casos sospechosos de queratitis bacteriana. Esto es especialmente cierto debido a las altas tasas de queratitis microbiana causadas por organismos Gram-positivos. No obstante, los antibióticos tópicos reforzados y las fluoroquinolonas siguen siendo el pilar de la terapia de queratitis bacteriana.

La terapia antimicrobiana también se administra en la profilaxis perioperatoria en cirugía ocular.

La cirugía de cataratas se ha convertido en uno de los procedimientos quirúrgicos más frecuentes debido a los cambios en la estructura de la población y al aumento de la esperanza de vida. Como resultado del progreso técnico, ahora es un procedimiento muy seguro y predecible, pero la endoftalmitis sigue siendo una de las complicaciones más graves de la cirugía de cataratas. El riesgo de endoftalmitis informado en estudios prospectivos es del 0,38 % en Europa. El microorganismo responsable de la endoftalmitis puede derivarse de la flora conjuntival, instrumentos contaminados, soluciones de riego, el implante o la contaminación del aire. El mejor medio de prevención de la endoftalmitis es, por lo tanto, el cumplimiento de una estricta higiene quirúrgica. Los organismos más comúnmente aislados de la endoftalmitis que ocurre después de la cirugía de cataratas son las bacterias Gram-positivas (86,7 % de los casos), incluyendo *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, mientras que las bacterias Gram-negativas representan el 13,3 % de los casos.

Se ha propuesto una variedad de prácticas y procedimientos durante mucho tiempo para minimizar la incidencia de infección postoperatoria. Se han propuesto dos enfoques para la profilaxis. Uno consiste en reducir la cantidad de organismos en la superficie del ojo mediante el uso de antisepsia y/o antibióticos aplicados tópicamente. El otro implica la difusión de antibióticos en los tejidos oculares durante el período perioperatorio por vía tópica, subconjuntival, vías sistémicas o intracamerales.

Varios ensayos clínicos muestran que la profilaxis antibiótica tópica preoperatoria reduce la cantidad de bacterias en el saco conjuntival versus placebo. Se recomienda el uso de antibióticos tópicos postoperatorios durante hasta dos semanas para minimizar el riesgo de infección, pero su utilidad nunca se ha demostrado formalmente. Por otra parte, el largo período de tratamiento y el uso excesivo de antibióticos desempeñan un papel en el desarrollo de especies de bacterias resistentes.

Cuando se produce un traumatismo ocular menor y lesiones que consisten en abrasiones epiteliales corneales superficiales triviales, generalmente puede requerirse un período de varias horas a varios días antes del inicio de la infección y del desarrollo de verdaderas úlceras corneales. Upadhyay consideró que este intervalo podría constituir una "ventana de oportunidad" para prevenir el desarrollo de úlcera corneal [Upadhyay MP et al. The Bhaktapur eye study: ocular trauma and antibiotic prophylaxis for the prevention of corneal ulceration in Nepal. Br. J Ophthalmol. 2001; 85:388-92]. El estudio demostró que la aplicación de antibiótico en un ojo dentro de las 18 horas después de una abrasión corneal traumática previene el desarrollo posterior de ulceración supurativa en la córnea tratada.

Asimismo, la profilaxis de la oftalmia neonatal es un elemento importante en el esfuerzo mundial para prevenir la ceguera. La conjuntivitis neonatal ha disminuido considerablemente en los países desarrollados como resultado de la profilaxis. Sin embargo, sigue siendo una gran preocupación en los países en desarrollo. Las bacterias

comúnmente responsables de la oftalmia neonatal son *Neisseria gonorrhea* y *Chlamydia trachomatis* transmitidas por el tracto genital de la madre y que requieren un tratamiento agresivo. La infección gonocócica afecta a 0,4 bebés por cada 1.000 nacimientos. La gama de preparaciones para gotas oculares disponibles ha cambiado recientemente en muchos países. En el pasado, el nitrato de plata se usó habitualmente para prevenir infecciones, pero este agente puede causar quemaduras en los ojos del recién nacido. La eritromicina ahora se usa más comúnmente, pero no está disponible en todos los países.

Sin embargo, además del indudable gran beneficio derivado del uso del principio activo antibiótico clásico, efectos secundarios, problemas de toxicidad y resistencia relacionados con el uso de los antibióticos más utilizados son bien conocidos y generan inquietudes, tienen que ser cuidadosamente considerados y superados. Se ha observado una resistencia creciente entre las bacterias oculares como con otros patógenos sistémicos. Los factores que contribuyen al desarrollo de resistencia a los medicamentos incluyen el uso excesivo de antibióticos para la infección sistémica, así como el uso excesivo de antibióticos tópicos en el ojo. Reservar ciertos antibióticos para uso hospitalario para evitar la resistencia a todos los antibióticos, por tanto, parece ser un problema importante para mantener la eficacia de ciertos antibióticos de "emergencia".

Un número creciente de pautas recomienda evitar el uso de fluoroquinolonas y sus combinaciones, excepto para las infecciones más graves o después del fracaso del tratamiento [Simon C., Stille W. Therapie wichtiger infektionen. Wahl des Antibiotikums. En: Simon C, Stille W, editores. Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. Stuttgart, Alemania: Schattauer; 2000. págs. 363-6; Afssaps. Recommandations. Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles. Recommendations. Eyedrops and other topical antibiotics in superficial ocular infections. 2004: 1-6]. Esta estrategia está diseñada para conservar la eficacia de estos antibióticos al limitar su presión selectiva potencial debido a su alta frecuencia de mutación. Por lo tanto, solo se recomiendan algunos de los antimicrobianos registrados como terapia de primera línea. Varios de ellos (es decir, rifampicina, aminoglucósidos, ácido fusídico) tienen una frecuencia de mutación mucho más alta en patógenos que la azitromicina. Asimismo, la mayoría de los antimicrobianos disponibles actualmente requieren al menos 5 a 10 días de tratamiento, o, en algunos casos, una dosis única de muy alta concentración. El cumplimiento mejorado es un tema clave para la terapia con antibióticos, ya que garantizaría una mayor eficacia y, sobre todo, menos resistencia. El documento de patente JP2006104164 divulga la actividad antibacteriana del ácido lactobiónico.

Por tanto, existe una necesidad particular, para una composición tópica eficaz con actividad antibiótica, con baja toxicidad y menor riesgo de inducir resistencia. Dicha necesidad es satisfecha por la invención que se describe ahora, como será evidente a partir de la descripción y de las figuras de la presente invención a continuación.

Sumario de la invención

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención una composición que comprende un 4 % p/p de ácido lactobiónico, o una sal del mismo, y uno o más excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas oculares. Según la invención, la composición oftálmica para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas oculares comprende además ácido hialurónico, o una sal del mismo.

La composición para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas oculares se dirige preferiblemente hacia aplicaciones oftálmicas, pero se contempla que la presente invención también se pueda aplicar a otras formas de administración tópica, así como para la administración oral y parenteral. Un objeto adicional de la invención se refiere a una gasa ocular o vendaje ocular impregnado con una composición que comprende un 4,0 % p/p de ácido lactobiónico, o una sal del mismo.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A muestra gráficamente el crecimiento de diluciones escalares de un cultivo bacteriano de *Staphylococcus aureus* en presencia y en ausencia de una composición que comprende un 4 % de lactobionato de sodio.

La Figura 1B muestra gráficamente el crecimiento de diluciones escalares de un cultivo bacteriano de *Staphylococcus xylosus* en presencia y en ausencia de una composición que comprende un 4 % de lactobionato de sodio.

La Figura 1C muestra gráficamente el crecimiento de diluciones escalares de un cultivo bacteriano de *Pseudomonas fluorescense* en presencia y en ausencia de una composición que comprende un 4 % de lactobionato de sodio.

La Figura 1D muestra gráficamente el crecimiento de la dilución escalar de un cultivo bacteriano de *Corynebacterium macginleyi* en presencia y en ausencia de una composición que comprende un 4 % de lactobionato de sodio.

La Figura 1E muestra gráficamente el crecimiento de diluciones escalares de un cultivo bacteriano de *Escherichia coli* en presencia y en ausencia de una composición que comprende un 4 % de lactobionato de sodio.

La Figura 2A muestra la comparación de las curvas de crecimiento de cultivos de *Staphylococcus aureus* en presencia de composiciones que comprenden lactobionato de sodio y/o ácido hialurónico a diferentes

concentraciones.

La Figura 2B muestra la comparación de curvas de crecimiento seleccionadas de cultivos de *Staphylococcus aureus* de la Figura 2A en presencia de una composición que comprende lactobionato de sodio a diferentes concentraciones (1 %, 2 %, 4 %).

La Figura 2C muestra la comparación de curvas de crecimiento seleccionadas de cultivos de *Staphylococcus aureus* de la Figura 2A en presencia de una composición que comprende ácido hialurónico a diferentes concentraciones (0,037 %, 0,075 %, 0,15 %).

La Figura 2D muestra la comparación de las curvas de crecimiento seleccionadas de cultivos de *Staphylococcus aureus* de la Figura 2A en presencia de composiciones que comprenden la asociación de lactobionato de sodio y ácido hialurónico a diferentes concentraciones (respectivamente, 1 % y 0,037 %; 2 % y 0,075 %, 4 % y 0,15 %).

La Figura 2E muestra la comparación de las curvas de crecimiento seleccionadas de un cultivo de *Staphylococcus aureus* de la Figura 2A en presencia de una composición que comprende la asociación de lactobionato de sodio y ácido hialurónico (respectivamente, 4 % y 0,15 %), una composición que comprende un 4 % de lactobionato de sodio y una composición que comprende un 0,15 % de ácido hialurónico.

Descripción de la invención

El propósito de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas oculares, cuyo componente fundamental y característico es el ácido lactobiónico, o una sal del mismo.

En una realización particularmente preferida de la invención, el componente fundamental y característico de la composición farmacéutica es el ácido lactobiónico, o una sal del mismo, en asociación con ácido hialurónico, o una sal del mismo.

Como se mencionó anteriormente, En una realización particularmente preferida de la invención, la composición según la invención está formulada para la administración tópica oftálmica, sin embargo, también se aplica a otras formas de administración tópica, así como para la administración oral y parenteral.

El ácido lactobiónico es un disacárido formado por ácido glucónico y galactosa. Como un ácido, el ácido lactobiónico puede formar sales con cationes minerales como el calcio, potasio, sodio y cinc. El lactobionato de calcio es un aditivo alimentario utilizado como estabilizador. El lactobionato de potasio se agrega a las soluciones de conservación de órganos para proporcionar soporte osmótico y prevenir la inflamación celular. Las sales minerales del ácido lactobiónico también se usan para la suplementación mineral. El ácido lactobiónico también se usa en la industria cosmética como antioxidante y en la industria farmacéutica como excipiente para la formulación.

El ácido lactobiónico, tiene fuertes propiedades humectantes e hidratantes, estimula la función de la barrera constituida por la capa corneal de la epidermis y, por lo tanto, estimula la función protectora del estrato córneo, aumentando la resistencia de la piel a las agresiones químicas.

En la patente italiana n.º 1404752, concedida al solicitante, por primera vez, se ha divulgado el uso del ácido lactobiónico en una gota ocular para el tratamiento del edema corneal, también en asociación con fenómenos de inflamación. Dichas gotas oculares se caracterizan por la presencia de ácido lactobiónico en una concentración que varía del 5 % p/p al 20 % p/p, y más preferiblemente del 6 % p/p al 16 % p/p; además del ácido lactobiónico, las soluciones según la invención pueden comprender además otros agentes hiperosmóticos, tales como manitol o cloruro de sodio, solos o en combinación. El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano, o una molécula formada por cadenas no ramificadas, largas, de unidades de disacáridos alternando ácido glucurónico y N-acetilglucosamina, utilizado en muchos campos:

en cosmética, en la formulación de cremas hidratantes, antienvjecimiento y antiarrugas;
en medicina estética, en forma de relleno inyectable para corregir imperfecciones menores de la piel, como arrugas, labios finos, mamas vacías, formación de cicatrices, etc.;
en ortopedia, el ácido hialurónico se inyecta por vía intraarticular (infiltración) para el tratamiento de la artrosis;
en el campo sanitario, la molécula se usa para la preparación de suplementos orales antienvjecimiento; y
en oftalmología, el ácido hialurónico se utiliza para la preparación de gotas oculares o ungüentos oftálmicos para promover la curación de la conjuntiva después de los traumas.

Los ungüentos oftálmicos y las gotas oculares preparadas con ácido hialurónico son útiles en el tratamiento de todos los trastornos oculares caracterizados por sequedad aparente (ojo seco o queratoconjuntivitis seca) o por lesiones conjuntivales (por ejemplo, conjuntivitis traumática). En estos casos, el ácido hialurónico promueve la curación de la conjuntiva en un tiempo relativamente corto y, al atenuar los síntomas, mantiene el ojo hidratado.

La solicitud de patente italiana n.º 102016012593 y la solicitud de patente internacional PCT/IB2016/056719, de la cual esta solicitud reivindica prioridad, divulga una composición oftálmica isotónica caracterizada por la asociación de ácido lactobiónico y ácido hialurónico, o sus sales respectivas, en donde son particularmente preferidas sus sales de sodio, y su uso en el tratamiento de alteraciones de la superficie corneal-conjuntival debido a estados

inflamatorios, estrés oxidativo, desequilibrio del potencial redox y la acumulación de radicales libres, síndrome de ojos secos y abrasiones traumáticas, así como en la cicatrización de heridas y la reepitelización de la superficie corneal-conjuntival.

- 5 Estudios adicionales y más detallados realizados por el solicitante en relación con la formulación específica han confirmado la actividad antimicrobiana de la misma que respaldan su aplicación factible en el tratamiento de infecciones microbianas.

10 Según la invención, la composición para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas oculares comprende ácido lactobiónico, o una sal del mismo, a una concentración del 4,0 % p/p.

De acuerdo con la invención, la composición para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas oculares comprende además ácido hialurónico, o una sal del mismo. En la realización que comprende la asociación de ácido lactobiónico, o una sal del mismo, y ácido hialurónico, o una sal del mismo, la concentración de este último varía entre 0,01 % p/p y 1,0 % p/p, preferiblemente entre 0,05 % p/p y 0,5 % p/p, y más preferiblemente la concentración de ácido hialurónico es del 0,15 % p/p.

En una realización particular de la invención, la composición como se describe anteriormente comprende además un agente tampón y/o un agente para ajustar la osmolalidad en cantidades en las que la composición es isotónica y tiene un pH fisiológicamente aceptable. En consecuencia, la composición de la invención es una solución acuosa, transparente e incolora, con pH entre 7,0 y 7,4, y osmolalidad isotónica entre 250 y 350 mOsm/Kg.

Se pueden emplear diversos sistemas tampón conocidos por los expertos en la materia en algunas realizaciones de la presente invención. Sin embargo, en algunas realizaciones preferidas de la presente invención, se usa el sistema tampón de fosfato de sodio monobásico/dibásico.

La isotonicidad de la composición está asegurada por la presencia de una cantidad adecuada de ácido lactobiónico, o sus sales, y en las realizaciones que así lo proporcionan, por la presencia de una cantidad adecuada de ácido lactobiónico y de ácido hialurónico, o sus sales. Son particularmente preferidas las sales de sodio de los dos ácidos.

Además de la asociación de ácido lactobiónico y ácido hialurónico, o sus sales, la composición de la presente invención puede comprender además agentes estabilizantes de la solución, agentes lubricantes, agentes humectantes tales como hidroxipropilmetilcelulosa o análogos estructurales o funcionales.

35 Según la invención, la composición también comprende conservantes y agentes quelantes. Entre los conservantes y agentes quelantes, son particularmente preferidos el EDTA disódico y N-hidroximetilglicinato.

Según la invención, la composición puede incluir en su formulación también uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo de factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, vitaminas, fibronectina, colágeno y aminoácidos.

De acuerdo con la presente invención, la composición se puede preparar en cualquier forma farmacéutica que permita su administración tópica, y en realizaciones particularmente preferidas se prepara en una forma farmacéutica que permite la administración tópica en el saco conjuntival, como gotas oculares, colirio, geles, ungüentos, pulverización, pero preferiblemente se prepara en forma de gotas oculares, administrables como gotas, constituyendo cada gota una forma de unidad de dosificación para permitir una fácil administración y uniformidad de la dosificación. Con fines ilustrativos, se presentan dos ejemplos de formulación particularmente preferida.

Ejemplo 1 - Formulación

Ingrediente	% p/p
Lactobionato de sodio	4,0
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato	0,225
Fosfato disódico deshidratado	0,686
EDTA disódico	0,100
Hidroximetilglicinato de sodio	0,002
Agua destilada	c.s hasta 100 g

Ejemplo 2 - Formulación

Ingrediente	% p/p
Lactobionato de sodio	4,0
Hialuronato de sodio	0,15
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato	0,225
Fosfato disódico deshidratado	0,686
EDTA disódico	0,100
Hidroximetilglicinato de sodio	0,002
Agua destilada	c.s hasta 100 g

Según la invención, la composición proporcionada es particularmente simple y altamente tolerable por los pacientes, ya que comprende un número muy limitado de componentes y excipientes; esto representa una característica ventajosa que permite reducir al mínimo el riesgo de posibles fenómenos alérgicos o de sensibilización.

- 5 En particular, en la realización de la formulación de dosis única o formulación de dosis múltiples sin conservantes, el sistema conservante puede ser eliminado.

Ejemplo 3 - Formulación de dosis única o dosis múltiples sin conservantes

Ingrediente	% p/p
Lactobionato de sodio	4,0
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato	0,225
Fosfato disódico dihidrato	0,686
Agua destilada	c.s hasta 100 g

10 Ejemplo 4 - Formulación de dosis única o dosis múltiples sin conservantes

Ingrediente	% p/p
Lactobionato de sodio	4,0
Hialuronato de sodio	0,15
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato	0,225
Fosfato disódico dihidrato	0,686
Agua destilada	c.s hasta 100 g

- En una realización particular de la invención, el uso tópico oftálmico de la composición puede incluir también la impregnación de una gasa o vendaje ocular estéril para dispensar tópicamente la composición sobre la superficie del ojo. Dichas gasas húmedas, en un paquete estéril, realizan una acción detergente, desinfectante, descongestionante y refrescante y además garantiza una limpieza perfecta, reducen la hinchazón de los párpados, actúan como descongestionantes y antiinflamatorios. Por tanto, es otro objeto de la invención la composición que comprende ácido lactobiónico, o una sal del mismo, o que comprende la asociación de ácido lactobiónico, o una sal del mismo, y ácido hialurónico, o una sal del mismo, gasas y vendajes oculares impregnados de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. En el presente documento se divulga un método para tratar una infección microbiana, en particular, un método para tratar una infección bacteriana en el ojo de un sujeto, que comprende administrar oftálmicamente una dosis terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica, tal como se ha descrito anteriormente. Las enfermedades infecciosas del ojo para las que son útiles las composiciones para el uso de la invención incluyen, entre otras, conjuntivitis, queratitis, blefaritis, blefaroconjuntivitis, celulitis y orbitaria y preseptal y endoftalmitis. En realizaciones preferidas, el tejido infectado es uno que está directamente bañado por el fluido lagrimal, como en la conjuntivitis, queratitis, blefaritis y blefaroconjuntivitis.

- Por el término "tratamiento", como se usa en la presente descripción, se entiende una reducción en la severidad y/o frecuencia de los síntomas, eliminación de síntomas y/o causas subyacentes, prevención de la aparición de síntomas y/o de sus causas, mejora o remedio para la lesión causada por la infección. Por tanto, según la invención, las composiciones para el tratamiento permiten la prevención de la aparición de infecciones bacterianas oculares en un individuo predispuesto y el tratamiento de los síntomas en un individuo clínicamente sintomático. En enfermedades infecciosas del ojo donde el organismo causal no es bacteriano, puede haber un beneficio en el uso profiláctico de una composición de la invención para controlar infecciones bacterianas secundarias. Ejemplos de tales situaciones incluyen conjuntivitis y queratitis de etiología viral, por ejemplo, conjuntivitis adenovírica, molusco contagioso, conjuntivitis por herpes simple y queratitis, etc., y queratitis micótica. Los usos profilácticos de una composición de la invención también incluyen profilaxis postraumática, especialmente, profilaxis posquirúrgica y profilaxis previa a la cirugía ocular.

- El uso de la presente invención no se limita a los seres humanos, sino que se puede extender, cuando sea adecuado, a otros mamíferos.

La composición para su uso según la invención administrada en una cantidad terapéuticamente eficaz.

- Con la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", se entiende una cantidad no tóxica, suficiente para proporcionar el efecto deseado, es decir, la prevención o el tratamiento de la infección microbiana como se mencionó anteriormente. Comprensiblemente, la "cantidad terapéuticamente eficaz" variará de un sujeto a otro, dependiendo de las afecciones generales del mismo, el modo de administración y similares. Por tanto, no siempre es posible especificar el alcance exacto de la "cantidad terapéuticamente eficaz".

- La cantidad de una "dosis terapéuticamente eficaz" para La cantidad de una "dosis terapéuticamente eficaz" para el tratamiento y/o la profilaxis de una infección bacteriana depende, entre otros factores, de la especie particular, edad y peso corporal del sujeto que necesita el tratamiento; la condición particular para la cual se busca tratamiento o profilaxis; y la severidad de la afección.

- En una realización particularmente preferida de la invención, por lo general, se introducen 1-2 gotas de la

composición en el saco conjuntival, 2-3 veces al día o más, sin embargo, el médico define la cantidad terapéuticamente eficaz en función de la afección del paciente. La composición también se puede instilar mientras se usan lentes de contacto. La dosificación y el método de administración se ajustarán para proporcionar niveles suficientes del ingrediente activo o para mantener el efecto deseado. Los factores adicionales que deben considerarse incluyen: severidad de la afección, curso de la enfermedad, edad, peso y sexo del paciente, tiempo y frecuencia de administración, dieta, asociación con otros fármacos, reacciones de sensibilidad, tolerancia y respuesta a la terapia.

La composición según la presente invención ha demostrado ser altamente tolerable por los pacientes. De acuerdo con la invención, la composición proporcionada es particularmente simple, ya que comprende un número muy limitado de componentes y excipientes: esto representa una característica ventajosa que permite reducir al mínimo el riesgo de posibles fenómenos alérgicos o de sensibilización.

En particular, en la realización de la formulación de dosis única o formulación de dosis múltiples sin conservantes, el sistema conservante puede ser eliminado.

La invención y su realización se describirán ahora a través de ejemplos no limitativos que permitirán a los expertos comprender completamente las ventajas derivadas del uso de la misma.

PARTE EXPERIMENTAL

Evaluación de la actividad antimicrobiana *in vitro* de la composición según la invención que comprende un 4 % de lactobionato de sodio

La actividad antimicrobiana de una composición que comprende un 4 % de lactobionato de sodio se sometió a ensayo en una concentración escalar (1×10^2 - 1×10^6 UFC/ml) de cultivos bacterianos de diferentes especies, algunos de ellos son patógenos específicos oculares y de la conjuntiva, como *Staphylococcus aureus* y *Corynebacterium macginleyi*, y otros responsables, y otros como *Pneumonas fluorescens* que es una causa inusual de enfermedad en seres humanos y generalmente afecta a pacientes con sistemas inmunitarios comprometidos (por ejemplo, pacientes en tratamiento contra el cáncer), *Staphylococcus xylosus*, generalmente no se considera un patógeno humano, y *Escherichia coli*.

Los cultivos bacterianos se cultivaron en el medio apropiado durante 24 horas en presencia y en ausencia de la composición sometida a ensayo. Las bacterias se suspendieron en una solución salina fisiológica estéril y la densidad celular bacteriana se evaluó por densidad óptica (DO) a 620 nm (Biotek Instruments, Elx-800).

Resultados

Los resultados obtenidos de cada especie bacteriana se muestran gráficamente en las figuras 1A-E. Los resultados han demostrado que una composición que comprende un 4 % de lactobionato de sodio ejerce una acción antibiótica marcada hacia especies patógenas específicas oculares y conjuntivas, mientras que tiene una actividad antimicrobiana más modesta, o no, contra otras especies bacterianas sometidas a ensayo.

Los valores representan $\pm$ DE medias, *p <0,01 vs CTRL (ANOVA de un factor, seguido por la prueba de Tukey)

Comparación de actividad antimicrobiana *in vitro* de la composición según la invención que comprende lactobionato de sodio y la asociación de lactobionato de sodio y ácido hialurónico

Un cultivo bacteriano de *Staphylococcus aureus* se cultivó durante 24 horas en MSA (agar manitol salado, por sus siglas en inglés). Las bacterias se suspendieron en una solución salina fisiológica estéril y la densidad celular bacteriana se evaluó por densidad óptica (DO) a 620 nm (Biotek Instruments, Elx-800). La cantidad bacteriana final se estandarizó a 1×10^6 UFC/ml. Para investigar la actividad antimicrobiana, se utilizó el método de microdilución. Se sembraron diez microlitros (1×10^6 UFC/ml) de suspensión bacteriana en una placa de 96 micropocillos que contienen caldo Muller-Hinton Broth (MHB, Oxoid - Thermo Scientific) y se realizaron tratamientos: un 4 % de lactobionato de sodio (LS) y un 0,15 % de ácido hialurónico (HA) solos y en combinación, y sus diluciones en serie 2 veces en un volumen final de 100 μ l. Se realizaron controles positivos con suspensión bacteriana en caldo de nutrición y controles negativos sin suspensión bacteriana. Se diseñaron tres réplicas de cada prueba. El crecimiento celular se midió usando un lector de microplacas a 620 nm. La microplaca se mezcló en un agitador de microplacas (Biotek Instruments, Elx-800) con agitación continua durante 24 horas a una temperatura constante de 37 °C.

Las composiciones sometidas a ensayo se resumen en la Tabla 1. (Las composiciones que comprenden un 1 % o un 2 % de ácido lactobiónico son ejemplos de referencia)

Tabla 1

lactobionato de sodio	1 %
-----------------------	-----

(continuación)

lactobionato de sodio	2 %
lactobionato de sodio	4 %
ácido hialurónico	0,037 %
ácido hialurónico	0,075 %
ácido hialurónico	0,15 %
lactobionato de sodio	1 %
ácido hialurónico	0,037 %
lactobionato de sodio	2 %
ácido hialurónico	0,75 %
lactobionato de sodio	4 %
ácido hialurónico	0,15 %

Resultados

- 5 Los resultados mostraron que la composición que comprende un 4 % de lactobionato de sodio tiene una modesta actividad antimicrobiana. La composición que comprende un 4 % de lactobionato de sodio inhibió el crecimiento celular en un 17 % en comparación con el control de la columna bacteriana (CTRL), mientras que la composición que comprende un 0,15 % de ácido hialurónico mostró una curva de crecimiento, comparable a CTRL. La presencia de un 0,15 % de ácido hialurónico en solución con un 4 % de lactobionato de sodio disminuyó el efecto antimicrobiano de un 4 % de lactobionato de sodio; de hecho, la asociación de un 4 % de lactobionato de sodio y un 0,15 % de ácido hialurónico inhibió la supervivencia en un 10 % en comparación con CTRL (figuras 2A-D). Otras concentraciones probadas para el lactobionato de sodio, para el ácido hialurónico y su asociación, resultó comparable con CTRL.
- 10
- 15 Los valores representan $\pm$ DE medias, *p <0,01 vs CTRL (ANOVA de un factor, seguido por la prueba de Tukey).

Conclusiones

- 20 El estudio *in vitro* ha demostrado claramente la actividad antimicrobiana de una composición que comprende lactobionato de sodio y de una composición que comprende la asociación de lactobionato de sodio y ácido hialurónico que sugiere la posible aplicación para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, y en particular de infecciones oftálmicas. La presencia de ácido hialurónico que aparentemente disminuye el rendimiento antimicrobiano de la composición (17 % frente al 10 % de inhibición del crecimiento bacteriano), de hecho, ejerce un efecto beneficioso manteniendo el ojo hidratado y preservando de la aparición de las complicaciones bien conocidas que podrían retrasar el proceso de curación.
- 25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende un 4 % p/p de ácido lactobiónico, o una sal del mismo, y uno o más excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas oculares.
2. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además ácido hialurónico, o una sal del mismo, oscilando entre un 0,01 % p/p y un 1,0 % p/p.
- 10 3. Composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en donde el ácido lactobiónico, o su sal, es igual al 4 % p/p, y el ácido hialurónico, o su sal, es igual al 0,15 % p/p.
4. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal es una sal de sodio.
- 15 5. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que es isotónica**, con osmolalidad entre 250 y 350 mOsm/Kg y con un pH entre 7,0 y 7,4.
- 20 6. Composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que comprende además agentes estabilizadores de la solución, agentes lubricantes, agentes hidratantes, agentes tampón, conservantes y agentes quelantes.**
7. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende EDTA disódico y N-hidroximetilglicinato.
- 25 8. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además agentes terapéuticos adicionales, seleccionados del grupo de: factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, vitaminas, fibronectina, colágeno y aminoácidos.
- 30 9. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en cualquier forma para aplicación tópica.
10. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 en forma de colirio, gel, ungüento, pulverización, gotas oculares.
- 35 11. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la siguiente formulación:
- | | |
|--|-----------------|
| Lactobionato de sodio | 4,0 % p/p |
| Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato | 0,225 % p/p |
| Fosfato disódico dihidrato | 0,686 % p/p |
| EDTA disódico | 0,100 % p/p |
| Hidroximetilglicinato de sodio | 0,002 % p/p |
| agua destilada | c.s hasta 100 g |
- 40 12. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la siguiente formulación:
- | | |
|--|-----------------|
| Lactobionato de sodio | 4,0 % p/p |
| Hialuronato de sodio | 0,15 % p/p |
| Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato | 0,225 % p/p |
| Fosfato disódico dihidrato | 0,686 % p/p |
| EDTA disódico | 0,100 % p/p |
| Hidroximetilglicinato de sodio | 0,002 % p/p |
| agua destilada | c.s hasta 100 g |
- 45 13. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la siguiente formulación:
- | | |
|--|-------------------|
| Lactobionato de sodio | 4,0 % p/p |
| Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato | 0,225 % p/p |
| Fosfato disódico dihidrato | 0,686 % p/p |
| agua destilada | c.s. hasta 100 g. |

14. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la siguiente formulación:

Lactobionato de sodio	4,0 % p/p
Hialuronato de sodio	0,15 % p/p
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato	0,225 % p/p
Fosfato disódico dihidrato	0,686 % p/p
agua destilada	c.s. hasta 100 g.

5 15. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la infección ocular es: conjuntivitis, queratitis, blefaritis, blefaroconjuntivitis, celulitis y orbitaria y preseptal y endoftalmitis.

16. Gasa ocular o vendaje ocular impregnado con una composición que comprende un 4,0% p/p de ácido lactobiónico, o una sal del mismo.

10 17. Gasa ocular o vendaje ocular de acuerdo con la reivindicación 16 impregnada con una composición que comprende además ácido hialurónico, o una sal del mismo, oscilando entre un 0,01 % p/p y un 1,0 % p/p.

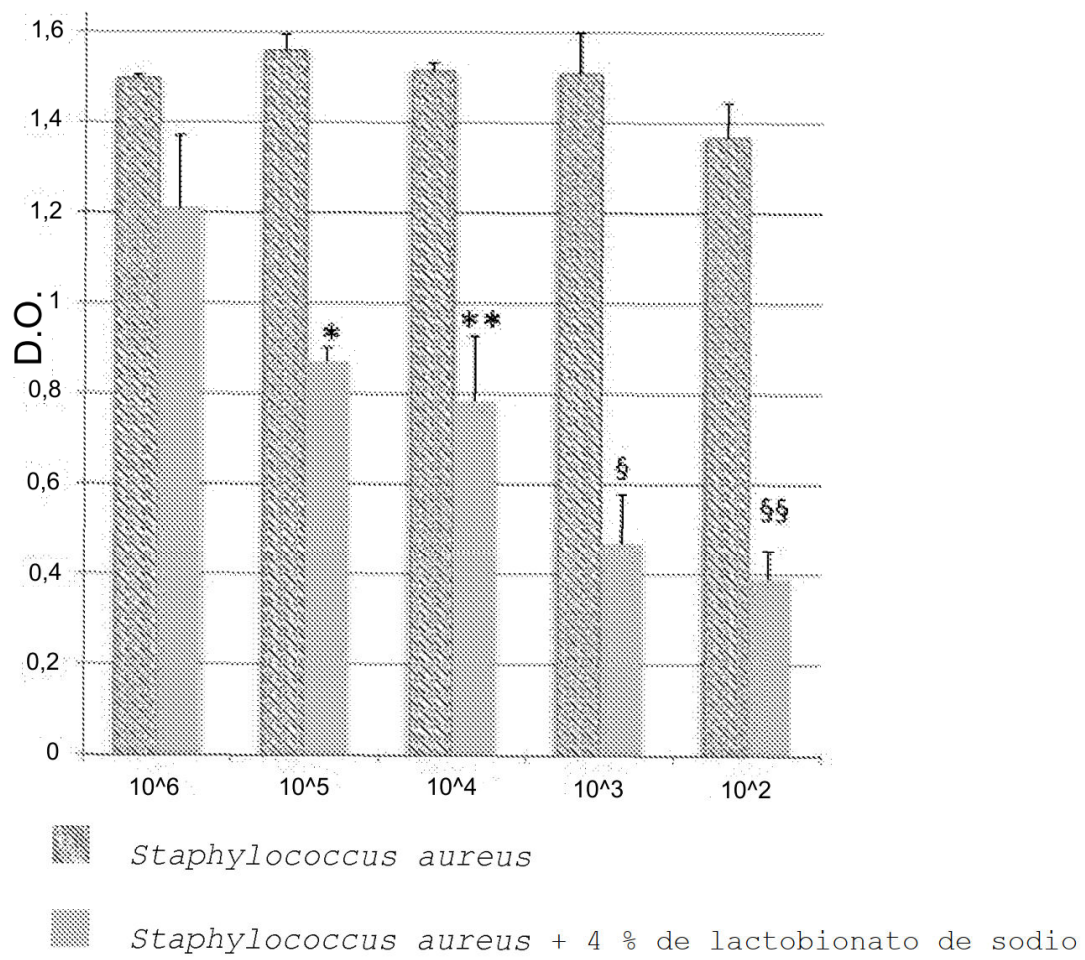


Figura 1A

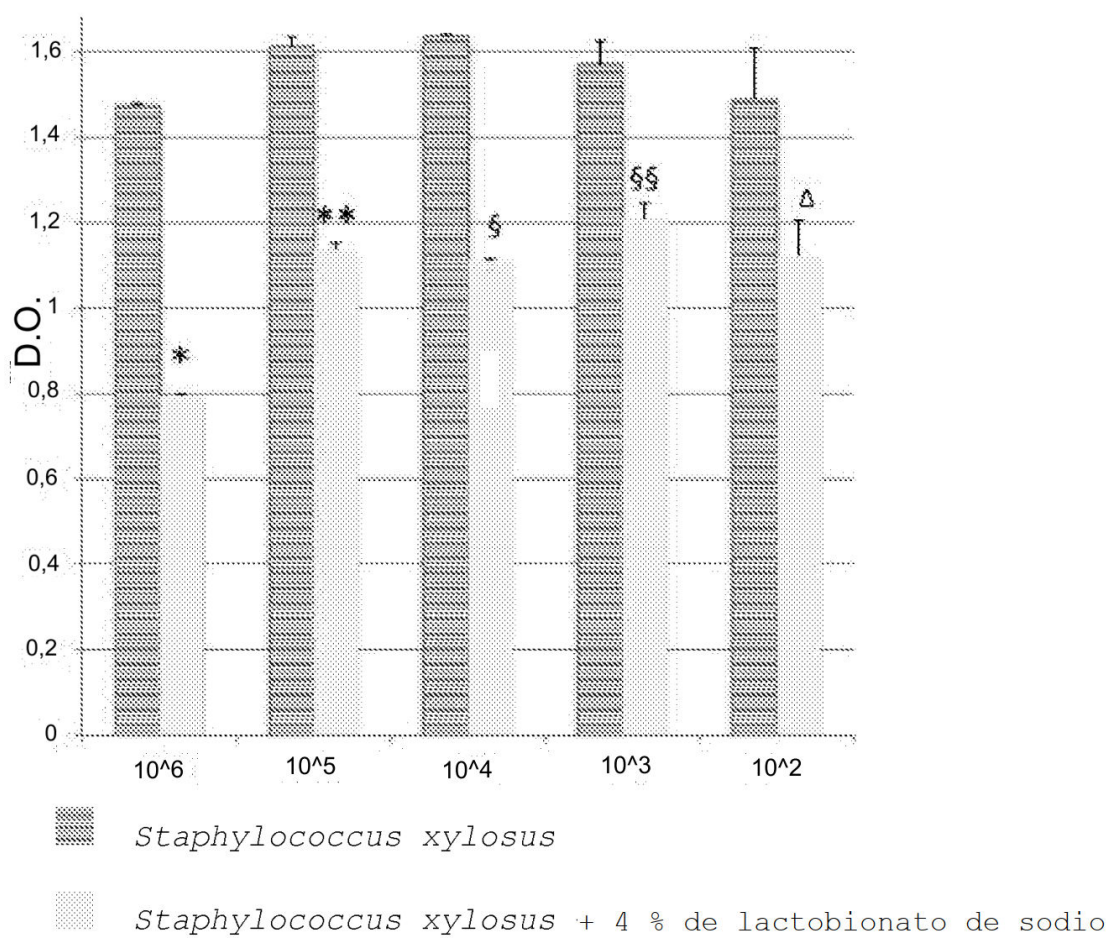


Figura 1B

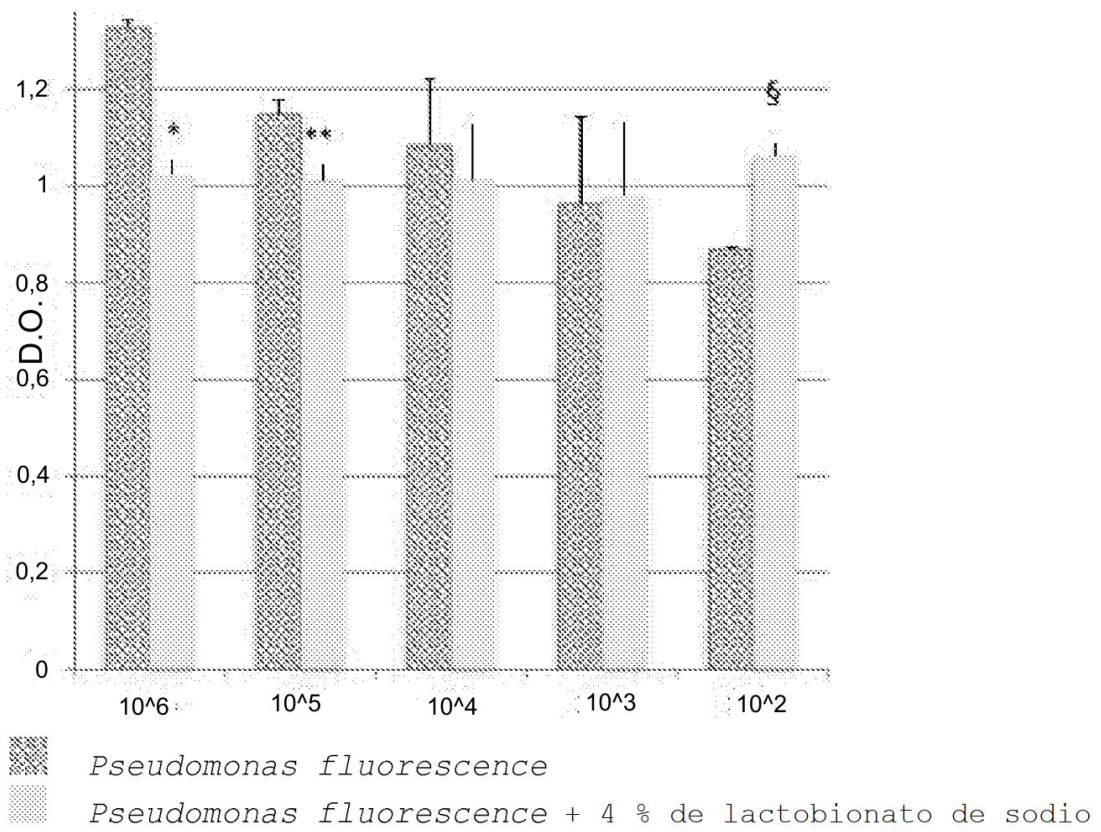


Figura 1C

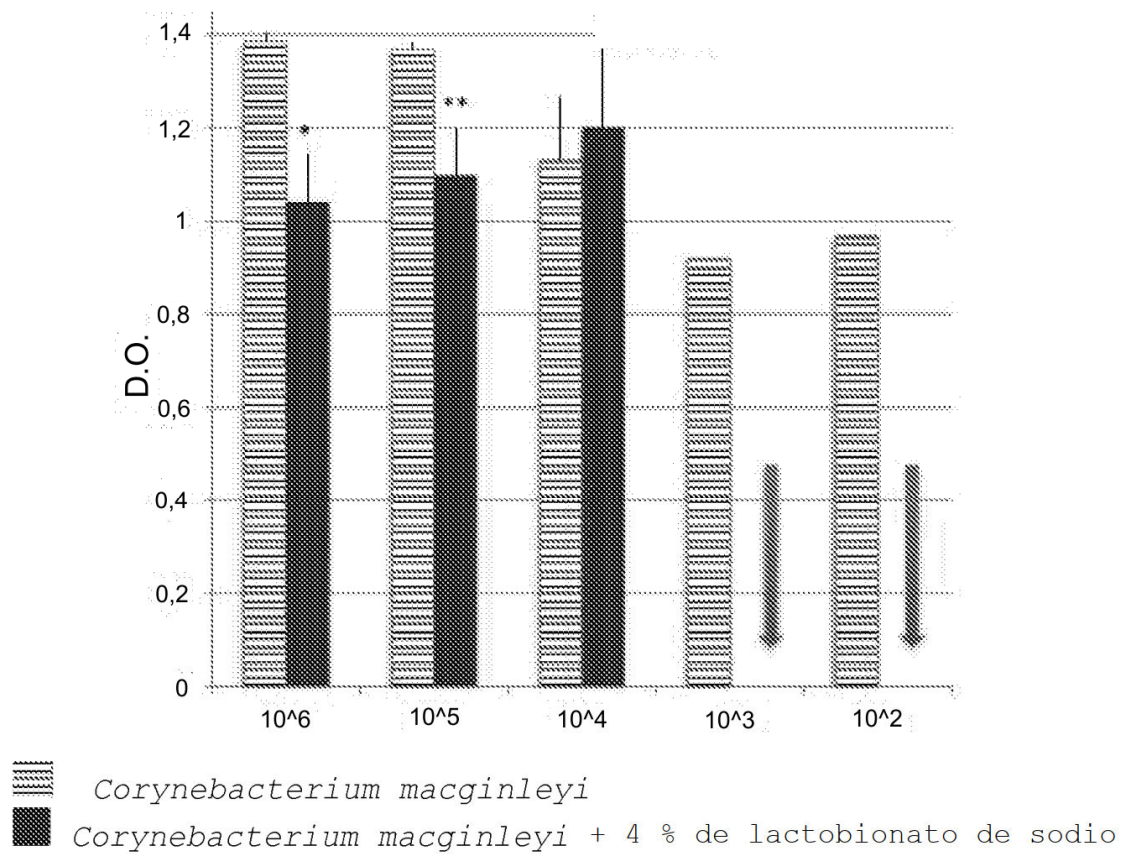


Figura 1D

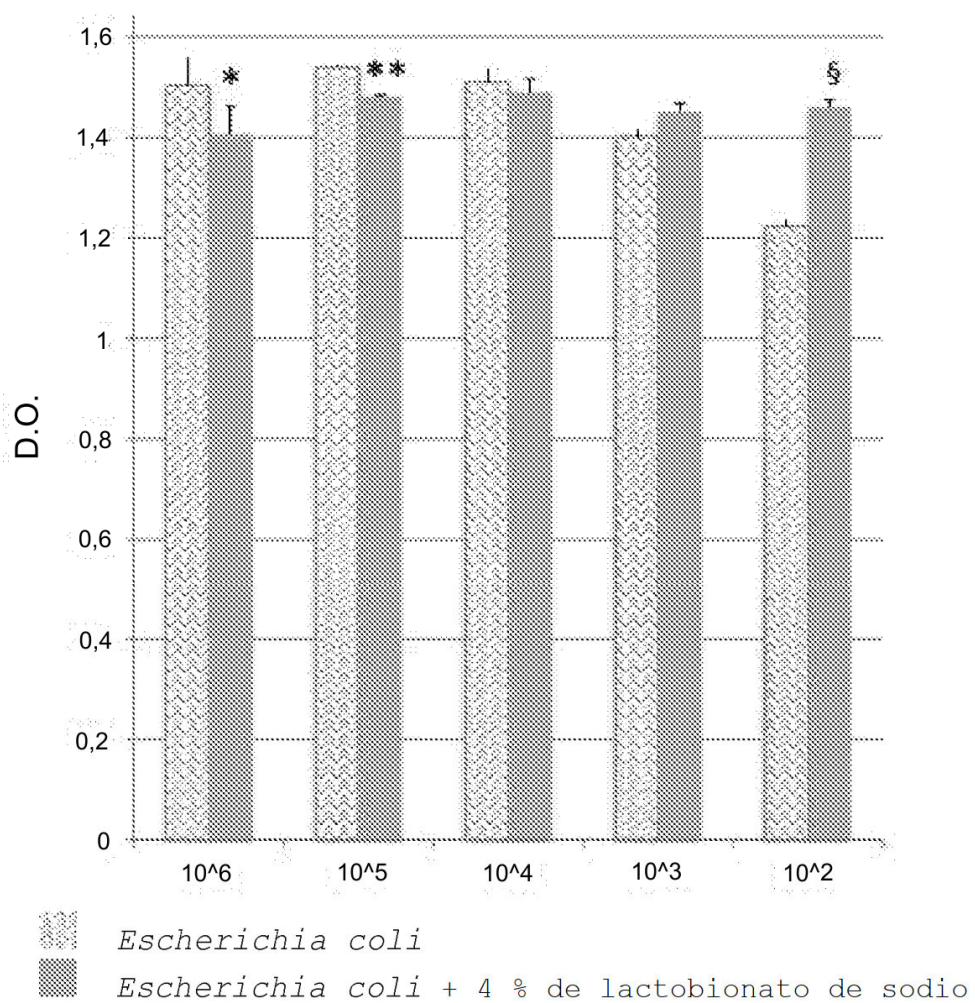


Figura 1E

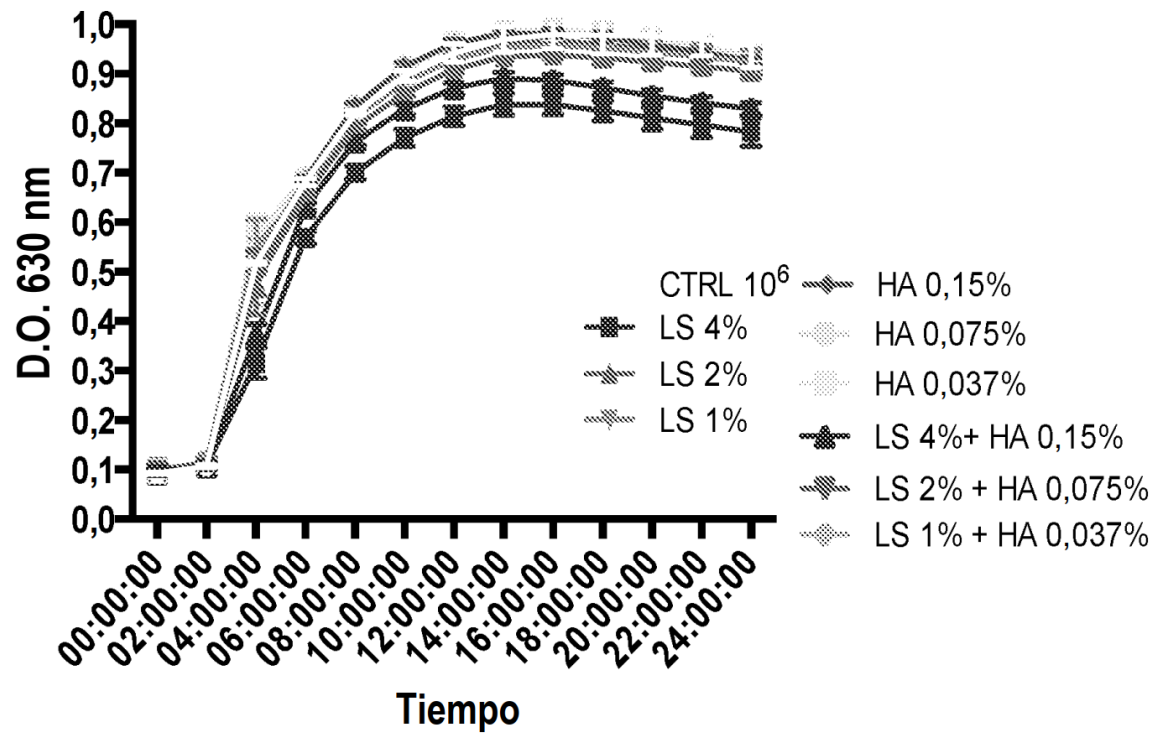


Figura 2A

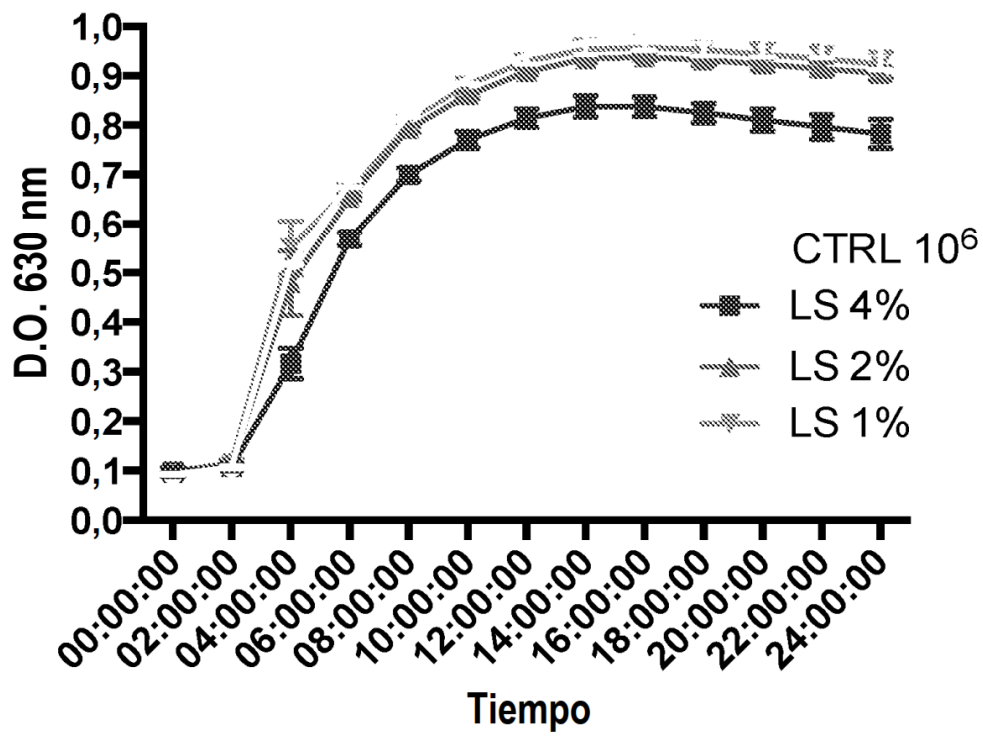


Figura 2B

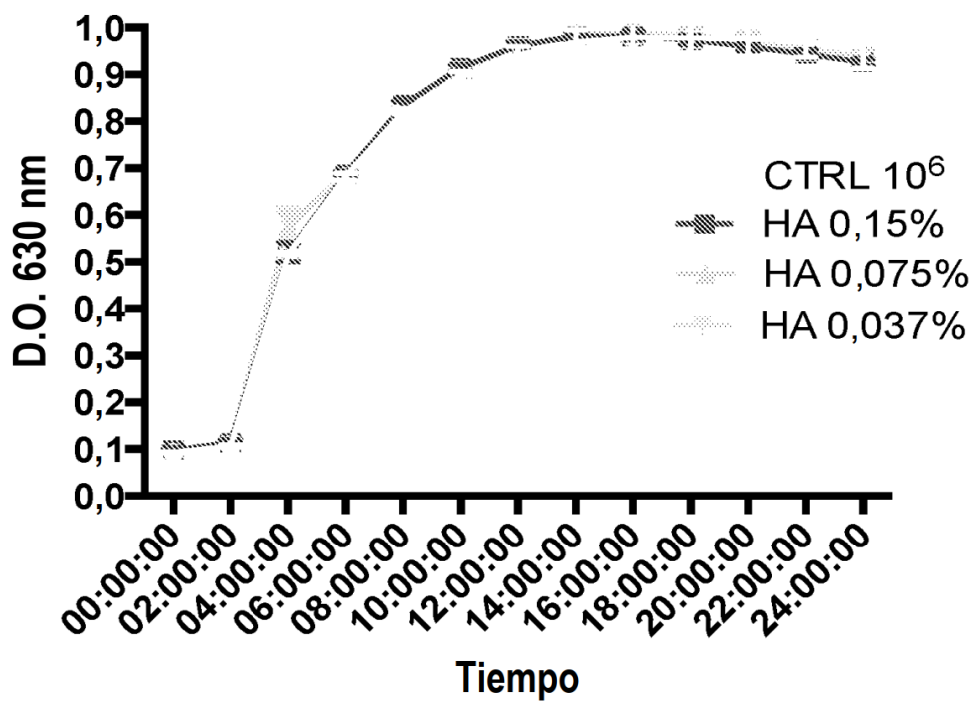


Figura 2C

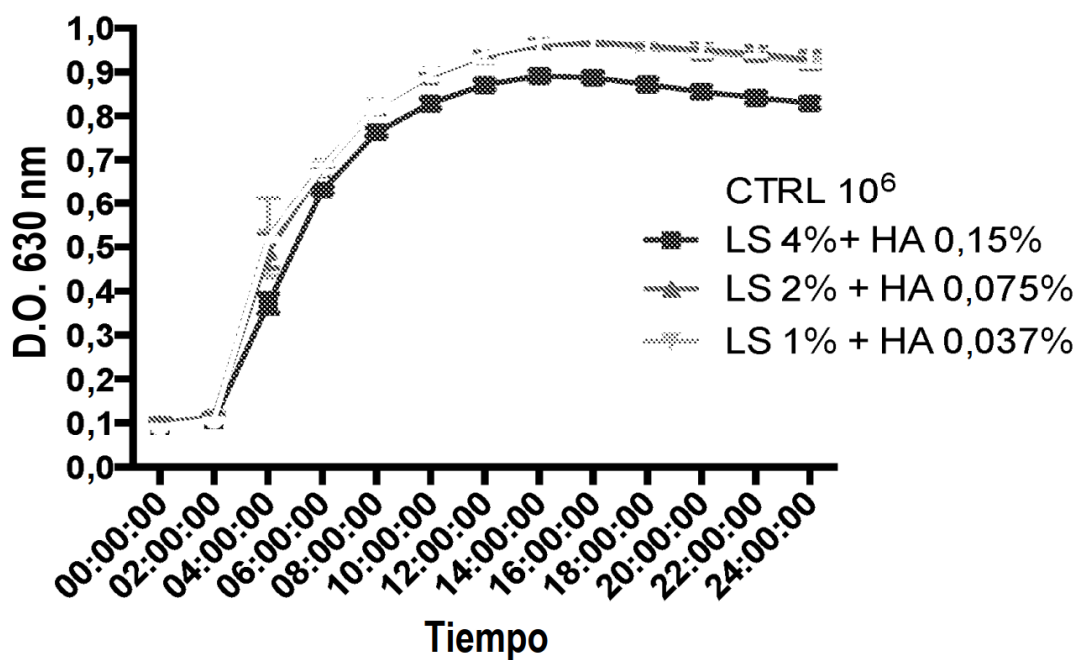


Figura 2D

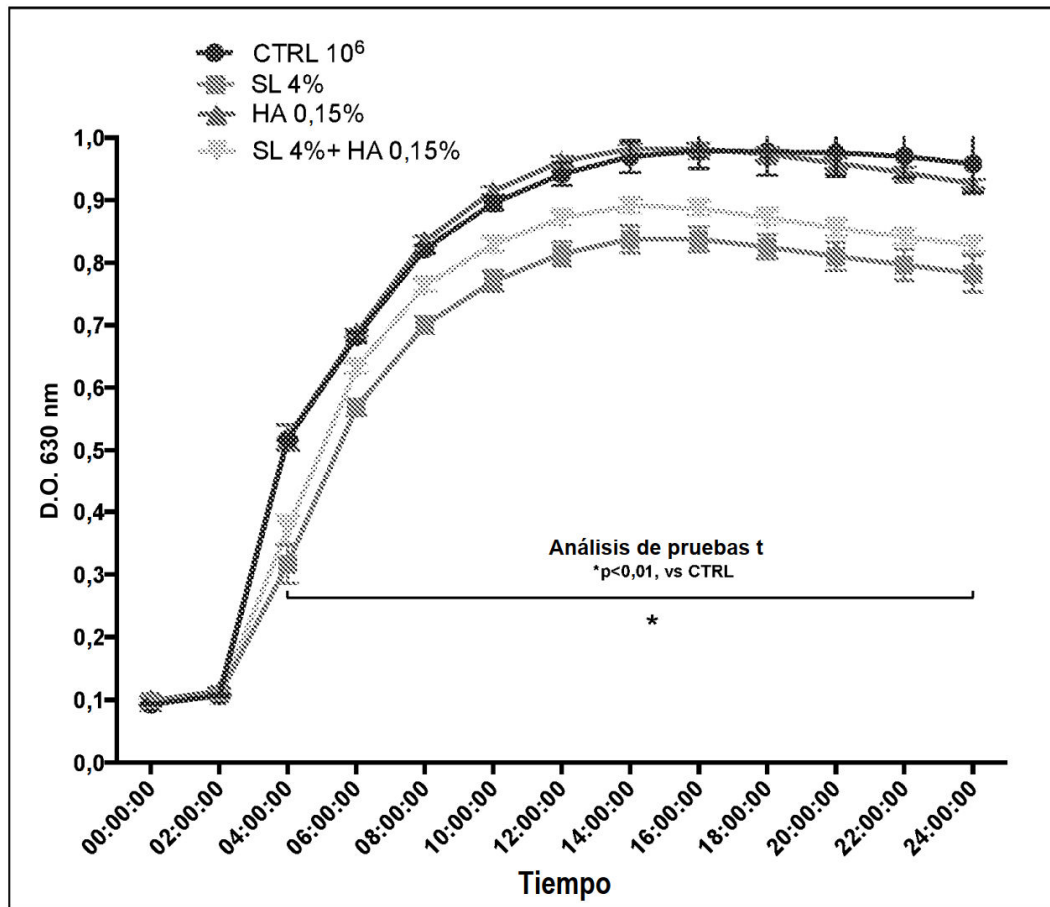


Figura 2E