

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 152**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)
A61K 9/51	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01)
A61K 35/00	(2006.01)
A61K 47/46	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2020 PCT/DE2020/100988**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2021 WO21143962**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2020 E 20820325 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2024 EP 4054525**

54 Título: **Preparaciones de bacteriófagos y dispositivo de aplicación de bacteriófagos**

30 Prioridad:

14.01.2020 DE 102020100725

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.12.2024

73 Titular/es:

**PHATEC GMBH (100.00%)
Goethestrasse 23
24116 Kiel, DE**

72 Inventor/es:

**JUNGHANS, SIMON FRANK y
GROSS, JUSTUS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 993 152 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

Preparaciones de bacteriófagos y dispositivo de aplicación de bacteriófagos

5 La invención se refiere a una preparación intracorpórea de bacteriófagos en forma de un gel que comprende bacteriófagos para su uso en un procedimiento de tratamiento o profilaxis de infecciones bacterianas, en el que el gel es estéril y se aplica intracorpóreamente durante una operación.

10 Los bacteriófagos, también conocidos como HPB o fagos para abreviar, son diversos grupos de virus especializados en bacterias como células huésped, es decir, que atacan específicamente a las bacterias. Esto significa que el huésped, por ejemplo, un mamífero y en particular un ser humano, no está infectado. La infección de bacterias u otros microorganismos patógenos por fagos virulentos conduce al ciclo lítico y, por lo tanto, en última instancia a la lisis y destrucción de la bacteria. Las endotoxinas son toxinas bacterianas que, a diferencia de las exotoxinas, no son excretadas por las bacterias vivas, sino que solo se liberan por autólisis.

15 Los fagos han encontrado una amplia gama de aplicaciones en medicina, veterinaria, biología, ciencias agrícolas y procesamiento de alimentos, especialmente en el campo de la ingeniería genética. Por ejemplo, los fagos se utilizan en medicina para identificar patógenos bacterianos gracias a su especificidad de huésped. Felix d'Herelle descubrió el uso de los fagos para tratar infecciones bacterianas mucho antes del descubrimiento de la penicilina y los antibióticos. Sin embargo, más tarde, con la introducción de la quimioterapia con antibióticos, la terapia con fagos se consideró poco práctica y cayó en el olvido. Debido a la aparición cada vez más frecuente de resistencias múltiples a los antibióticos, en la actualidad se está investigando de nuevo intensamente el uso de bacteriófagos como sustituto de los antibióticos en medicina humana.

25 Varias publicaciones recogen este estado de la cuestión y tratan del estado de las terapias con fagos en general y de la situación regional de las autorizaciones médicas para fármacos basados en fagos.

30 En la publicación US 2004/0063 189 A1, se conoce un procedimiento para identificar y combatir el *Bacillus anthrax* en superficies utilizando fagos.

Además, de la publicación Qadir et al. «Phage therapy: progress in pharmacokinetics», *Braz. J. Pharm. Sei.* 2018; 54(1):e17093, p.1-9, se conoce una descripción del estado general de las terapias con fagos y el estado regional de las autorizaciones médicas de medicamentos basados en fagos.

35 Las composiciones de bacteriófagos y los procedimientos para su preparación se conocen de la publicación WO 2006/047870 A1.

40 Los bacteriófagos pueden obtenerse de la naturaleza. Para ello, se toman muestras de agua, sangre, frotis, secreciones humanas o animales u otras muestras y se extienden en placas de cultivo. Incubando estas placas (36 °C - 37 °C durante 24 h), se encuentran los bacteriófagos, indicados por sitios de lisis. Detectando los procariotas presentes, se puede hacer una primera afirmación sobre contra qué bacteria es líticamente activo el fago encontrado.

45 Para la purificación, se recorta la placa en el césped bacteriano y se agita en vórtex en un recipiente de tapa rápida con solución nutriente líquida durante al menos 10 minutos. Se retira la solución nutriente líquida, se filtra estérilmente y se aplica a una placa de medio nutriente previamente inoculada con las bacterias correspondientes y se incuba de nuevo durante 24 horas a 36 °C - 37 °C. Se retira de nuevo una placa y se procesa como se ha descrito. Este ciclo debe repetirse al menos 5 veces para garantizar que los fagos aislados presentes son solo clones de un fago.

50 Para generar cantidades mayores de clones de un fago, se aplica la solución de fago filtrada estéril del tubo de tapón a presión a una placa inoculada después de la purificación al menos 5 veces y se incuba de nuevo como se ha descrito. A continuación, se añade un tampón de extracción a la placa, que se agita en el medio de cultivo durante 30 minutos utilizando un aparato de agitación. Se retira el tampón de extracción y se filtra estérilmente para obtener una solución estéril de fagos.

55 La solución de bacteriófagos puede estabilizarse añadiendo estabilizadores como, por ejemplo: CaCl₂ y estabilizarse utilizando sustancias para el ajuste del pH como, por ejemplo: HCl, CH₃COOH, CH₃COO. La adición adicional de conservantes puede estar indicada por el hecho de que el envase primario no protege contra la penetración de microorganismos (posiblemente en el caso de productos no estériles). En este caso se utilizan conservantes como, por ejemplo: sorbato de potasio.

65 La resistencia a los antimicrobianos se está convirtiendo en un grave problema para el sector sanitario en todo el mundo. Durante décadas no se ha investigado lo suficiente sobre antibióticos fundamentalmente nuevos, por lo que solo unos pocos preparados han llegado al mercado. Desde entonces, ha crecido enormemente la presión por aplicar nuevos conceptos eficaces para reducir las infecciones causadas por patógenos problemáticos. Esta

urgencia ha sido reconocida por los políticos y se han puesto en marcha amplios programas de financiación tanto nacionales como internacionales. Uno de los pilares de muchas medidas financiadas con fondos públicos es la investigación y el desarrollo de terapias cuyos efectos se basen en nuevos mecanismos y/o minimicen el desarrollo de resistencias.

5 En el ámbito médico, la infección de un cuerpo extraño se asocia a una mayor tasa de complicaciones y mortalidad; en este sentido, la terapia antibiótica actual y prospectiva se ha agotado.

10 La necesidad urgente de alternativas antibióticas es la demanda de esta invención.

Los problemas surgen debido a la baja estabilidad de los fagos en el organismo, ya que son eliminados como cuerpos extraños por los fagocitos en muy poco tiempo.

15 La presente invención se basa en la tarea de dar a conocer preparados de bacteriófagos, también denominados depósitos de bacteriófagos, que pueden aplicarse mediante dispositivos técnicos, así como dispositivos de aplicación correspondientes para este fin, con el fin de aplicar los preparados de bacteriófagos correspondientes de forma dosificable temporal y localmente, para proporcionar sobre esta base un antibiótico preventivo con efecto de amplio espectro sin efectos secundarios de forma fácilmente aplicable.

20 En particular, se trata de aplicar bacteriófagos en diferentes estados agregados y composiciones galénicas biológicamente activas como profilaxis de infecciones o como terapia de infecciones a cuerpos extraños y a tejidos homogéneos y xenogénicos.

25 Esta tarea o tareas se resuelven mediante la preparación intracorpórea de bacteriófagos según la invención en forma de un gel que comprende bacteriófagos para su uso en un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de infecciones bacterianas, en el que el gel es estéril y se aplica intracorpóreamente durante una operación.

30 Una preparación de bacteriófagos de dos jeringas se caracteriza porque una primera jeringa se prepara con una solución de bacteriófagos y una segunda jeringa se prepara con un gel, por lo que estas dos jeringas pueden conectarse entre sí, en particular mediante un conector, por lo que es posible mezclar el gel con la solución de bacteriófagos y esta se presenta entonces en una jeringa para su aplicación. Los geles y también las soluciones de bacteriófagos pueden adaptarse en consecuencia a las necesidades. En particular, pueden proporcionarse diferentes geles y/o diferentes soluciones de bacteriófagos para diferentes combinaciones y mezclarse entre sí para formar un gel de solución de bacteriófagos individual.

35 Las formas de realización de la invención mencionadas con anterioridad se describen con más detalle a continuación: Un depósito de bacteriófagos o provisión o depósito de fagos es una unidad en la que al menos un bacteriófago o fago se proporciona como una aplicación de fagos que mantiene la estabilidad después de la introducción en un cuerpo de una manera definible en el tiempo.

40 En particular, se ha reconocido que el bacteriófago es adecuado tanto para el tratamiento como para la profilaxis de enfermedades bacterianas o inflamaciones o enfermedades fúngicas, en particular debido a los muy bajos efectos secundarios asociados con el mismo. Debido al mecanismo de acción, que implica la multiplicación de los bacteriófagos activos solo cuando el huésped está infectado con una bacteria u hongo correspondiente, es posible administrar profilácticamente pequeñas cantidades de bacteriófagos y endotoxinas que no dañan al organismo huésped, pero que se multiplican en poco tiempo cuando aparecen las bacterias u hongos que se desea combatir. En general, la administración de altas dosis de bacteriófagos es posible en infecciones agudas, ya que estos lisan selectivamente el microorganismo patógeno sin dañar al organismo huésped, por ejemplo un mamífero.

50 A continuación se muestran implementaciones técnicas ejemplares de la aplicación de bacteriófagos para su uso según la invención reivindicada. El objetivo de la aplicación de bacteriófagos mostrada es la introducción de bacteriófagos terapéuticamente activos para la prevención y/o terapia y/o minimización de una infección bacteriana, por lo que el enfoque aquí no está en el procedimiento terapéutico, sino más bien en los productos/aplicaciones requeridos para ello.

55 Aplicación intracorpórea:

Gel bacteriófago estéril (de liberación modulada)

60 El gel bacteriófago estéril puede aplicarse intracorpóreamente en cualquier lugar. Se prepara a partir de la solución de bacteriófago correspondiente:

65 Se prepara un gel utilizando un agente gelificante (por ejemplo: HPMC, etc.), sin el contenido de agua que posteriormente aporta la solución bacteriófaga, y se esteriliza. Se pueden añadir sustancias adhesivas para mejorar la adhesión a diferentes materiales (PTFE, cerámica, Dacron, titanio, etc.). La solución de bacteriófagos se filtra en condiciones estériles y se conserva estéril en una jeringa. El gel esterilizado también se conserva en una jeringa en

condiciones estériles. Para una mejor conservación, un equipo quirúrgico mezcla los dos componentes mediante una técnica de dos jeringas antes de la aplicación.

5 Las propiedades del gel resultante y, por lo tanto, también la tasa de liberación de bacteriófagos del gel vienen definidas por la cantidad de agente gelificante utilizado.

Por esta razón, las diferentes bases de gel deben mantenerse en jeringas. Todas las soluciones de bacteriófagos, que difieren en su composición bacteriófaga, pueden combinarse con todas las bases de gel utilizando la técnica de dos jeringas.

10 Por lo tanto, el cirujano puede decidir intraoperatoriamente qué viscosidad/liberación y qué composición bacteriófaga desea aplicar. Los geles menos viscosos se liberan rápidamente y los geles bacteriófagos altamente viscosos se liberan durante un período de tiempo más largo. Las jeringas individuales (gel de base y solución bacteriófaga) se envasan estériles y el personal de quirófano no estéril las presenta estériles a petición. El personal de quirófano estéril mezcla los componentes utilizando la técnica de las dos jeringas durante un periodo de tiempo determinado. El gel bacteriófago ya está listo para su aplicación.

Otras variantes de producción:

20 - en la producción automatizada, las soluciones de bacteriófagos se mezclan con una porción inicial del gel y se filtran estérilmente. Este gel de base se modula añadiendo el agente gelificante en condiciones estériles en un paso de producción posterior;
- llenado mecánico y estéril de la solución bacteriófaga y del gel de base. A continuación, el gel de base se esteriliza en el envase final. Una combinación flexible es similar al procedimiento manual descrito inicialmente.

25 Otras posibilidades de geles bacteriófagos estériles:

30 A. los bacteriófagos se incrustan en una matriz de hidrogel de forma homogéneamente distribuida. La liberación del hidrogel está determinada por la proporción de formador de hidrogel en relación con la proporción de agua. El producto no interactúa con las células de la piel ni de las mucosas, es inerte para el organismo humano y puede utilizarse intracorpóreamente; los posibles agentes gelificantes son carbómeros, éteres de celulosa, gelatina, alginatos, betonida, dióxido de silicio altamente disperso.

35 B. Los fagos se incrustan en una matriz de gel lipofílica. La liberación del hidrogel está determinada por la proporción de formador de gel lipofílico en relación con el contenido de agua. Además del mecanismo antibacteriano, el producto es altamente hidratante y favorece el proceso natural de cicatrización de heridas como complemento a la terapia/prevencción antibacteriana. Los posibles agentes gelificantes lipofílicos son dióxido de silicio altamente disperso, jabones de aluminio, jabones de zinc, en particular con una base lipofílica correspondiente como aceite mineral o triglicéridos líquidos.

40 C. Los bacteriófagos están embebidos en una matriz de gel anfifílica. La liberación del hidrogel está determinada por la proporción de agente gelificante anfifílico en relación con el contenido de agua.

45 Todos los geles pueden introducirse también de forma mínimamente invasiva mediante una jeringa. Por lo tanto, también es posible la aplicación percutánea, por ejemplo, en un absceso.

50 A continuación se muestran implementaciones técnicas ejemplares de la aplicación de bacteriófagos para su uso según la invención reivindicada. El objetivo de la aplicación de bacteriófagos descrita es la introducción de bacteriófagos terapéuticamente activos para la prevención y/o minimización de una infección bacteriana.

Las formas de realización de la invención se describen en detalle con referencia al dibujo adjunto en la descripción de la figura y también se muestran a continuación formas de realización adicionales, que no se ilustran en las figuras. Estas explicaciones tienen por objeto explicar la invención y no pretenden ser limitativas:

55 Allí:

La Fig. 1 muestra una representación esquemática de una forma de realización de una aplicación intracorpórea de bacteriófagos.

60 En la Fig. 1, se muestra una representación esquemática de una forma de realización de una aplicación intracorpórea de bacteriófagos, en donde se produce un gel bacteriófago estéril a partir de una solución de bacteriófagos y puede aplicarse intracorpóreamente en cualquier lugar mediante dispositivos de aplicación de bacteriófagos.

Durante la producción, se prepara un gel utilizando un agente gelificante, por ejemplo HPMC o similar, sin el contenido de agua de la solución bacteriófaga posterior, y se esteriliza. Pueden añadirse sustancias adhesivas para mejorar la adhesión a diversos materiales (PTFE, cerámica, Dacron, titanio, óxido de zinc, etc.).

5 La solución de bacteriófagos se filtra en condiciones estériles y se mantiene estéril, por ejemplo, en una jeringa. El gel esterilizado se conserva en condiciones estériles, por ejemplo, en una jeringa. Para una mejor conservación, los dos componentes se mezclan inmediatamente antes de la aplicación mediante una técnica de dos jeringas.

10 Las propiedades del gel resultante y, por lo tanto, también la tasa de liberación de bacteriófagos del gel vienen definidas por la cantidad de agente gelificante utilizado.

15 Por esta razón, se suministran diferentes bases de gel, por ejemplo, en jeringas. Todas las soluciones de bacteriófagos, que difieren en su composición bacteriófaga, pueden combinarse con todas las bases de gel utilizando la técnica de dos jeringas.

20 Otras opciones para la preparación incluyen, por ejemplo, un procedimiento paso a paso en el que las soluciones de bacteriófagos se mezclan con una porción inicial del gel y se filtran estérilmente mediante producción automatizada, y este gel de base se modula añadiendo el agente gelificante en condiciones estériles en un paso de producción posterior. También es posible llevar a cabo el llenado mecánico y estéril de la solución de HPB y el gel de base y, a continuación, esterilizar el gel de base en el envase final. A continuación, el gel puede juntarse de forma flexible.

25 Otras opciones para proporcionar geles bacteriófagos estériles incluyen la incrustación de los fagos en una matriz de hidrogel homogéneamente distribuida. La liberación del hidrogel está determinada por la proporción de este en relación con el contenido de agua. El producto no interactúa con las células de la piel ni de las mucosas, es inerte para el organismo humano y puede utilizarse intracorpóreamente, o bien los fagos pueden incrustarse en una matriz de gel lipofílica. La liberación del hidrogel viene determinada por la proporción de formador de gel lipofílico en relación con el contenido de agua. Además del mecanismo antibacteriano, el producto es altamente hidratante y favorece el proceso natural de cicatrización de heridas como complemento a la terapia/prevención antibacteriana. Los fagos pueden incrustarse en una matriz de gel anfifílico. La liberación del hidrogel está determinada por la proporción de agente gelificante anfifílico en relación con el contenido de agua.

30 Todos los geles pueden introducirse también de forma mínimamente invasiva mediante una jeringa. La aplicación percutánea, por ejemplo en un absceso, también es posible ahora por primera vez para tratar el absceso.

35 La viscosidad, la velocidad de liberación y la composición del HPB pueden ajustarse inmediatamente antes de la aplicación. Los geles menos viscosos se liberan rápidamente y los geles de HPB muy viscosos se liberan a lo largo de un período de tiempo más prolongado.

40 Un ejemplo de aplicación especialmente destacable para la aplicación dirigida de fagos son las prótesis.

Las infecciones de prótesis siguen siendo una de las complicaciones más graves de la cirugía reconstructiva actual. Las infecciones de prótesis, especialmente cuando se ve afectada la aorta, por ejemplo, suelen tener un curso letal; esta especialidad quirúrgica no solo es muy complicada, sino también especialmente propensa a complicaciones debido al gran número de prótesis de plástico que se utilizan.

REIVINDICACIONES

1. Gel que comprende bacteriófagos para su uso en un procedimiento de tratamiento o profilaxis de infecciones bacterianas, en donde el gel es estéril y se aplica intracorpóreamente durante una operación.

Fig. 1 - Aplicación intracorpórea

