

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 685**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 31/351** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61K 47/42** (2007.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2020 PCT/IB2020/059815**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.04.2021 WO21079254**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2020 E 20803921 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024 EP 3968956**

54 Título: **Composición farmacéutica tópica de mupirocina para las infecciones bacterianas y la curación de las heridas**

30 Prioridad:

**24.10.2019 IN 201941043186**

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

**24.10.2024**

73 Titular/es:

**SULUR, VISHAGAN VANANGAMUDI (100.0%)  
C/o Apex Laboratories Pvt Ltd. 3rd Floor, SIDCO  
Garment Complex, Guindy Tamil Nadu  
Chennai 600032, IN**

72 Inventor/es:

**SULUR, VANANGAMUDI SUBRAMANIAM;  
SRINIVASAN, MADHAVAN y  
SULUR, VISHAGAN VANANGAMUDI**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia**

ES 2 983 685 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 tópica de mupirocina para las infecciones bacterianas y la curación de las heridas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la curación de infecciones bacterianas y de heridas. En particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente antibiótico tópico farmacéuticamente activo; un biopolímero; colágeno hidrolizado de tipo I; y una base de ungüento.

10 Antecedentes de la invención

La piel es la primera barrera corporal contra las bacterias que causan infecciones. Las infecciones bacterianas de la piel pueden afectar a un pequeño espacio o pueden extenderse, y afectar a una zona más amplia. Pueden variar desde una infección tratable hasta una afección cutánea potencialmente mortal. Las infecciones comunes de la piel incluyen celulitis, erisipelas, impétigo, foliculitis y furúnculos y carbúnculos. La celulitis es una infección de la dermis y del tejido subcutáneo que tiene bordes mal delimitados y normalmente está causada por *Streptococcus* o *Staphylococcus spp.* La erisipela es una forma superficial de celulitis con bordes bien delimitados y está causada casi exclusivamente por estreptococos. El impétigo también está causado por estreptococos o estafilococos y puede provocar la elevación del estrato córneo, lo que produce el efecto ampolloso que se observa comúnmente. La foliculitis es una inflamación de los folículos pilosos. Cuando la infección es de naturaleza bacteriana y no mecánica, la causa más común es el estafilococo. Si la infección del folículo es más profunda e involucra más folículos, pasa a las etapas de furúnculo y ántrax y generalmente requiere incisión y drenaje. Todas estas infecciones suelen diagnosticarse mediante presentación clínica y tratarse empíricamente.

Las heridas son heterogéneas y el proceso de curación de las heridas es de naturaleza multifactorial, influenciado por muchos factores y compuestos introducidos externamente. La definición de farmacología de heridas es el estudio de agentes y sus acciones en el entorno de las heridas. Se usan tres clases de agentes en el tratamiento de curación de las heridas. Son fármacos, productos biológicos y productos biológicos especiales tales como los producidos por biotecnología. Estos agentes entran en el grupo de productos farmacológicos. El grupo de productos no farmacológicos consiste en productos sin efecto farmacológico directo sobre la curación de heridas. Estos pueden dividirse en materiales interactivos y pasivos.

Actualmente se emplean numerosos tratamientos tanto tópicos como sistémicos para el tratamiento de infecciones bacterianas primarias, secundarias, causadas por organismos Gram + ve y Gram - ve, y para quemaduras y curación de heridas. La composición para el tratamiento de infecciones bacterianas tópicas y sistémicas emplea típicamente un ingrediente activo en combinación con un componente portador. Los ingredientes activos comprenden típicamente un antibiótico/antibacteriano tal como mupirocina, ácido fusídico, fusidato sódico, benzoato de bencilo, tetraciclinas, neomicina, gentamicina, frameticina, sisomicina, ciprofloxacina, povidina-yodo y similares.

40 Infecciones primarias:

Se reconocen tres formas de impétigo sobre la base de hallazgos clínicos, bacteriostáticos e histológicos. Las lesiones de impétigo común o superficial pueden contener estreptococos  $\beta$ -hemolíticos del grupo A, *S. aureus* o ambos, y existe controversia acerca de cuál de estos organismos es el patógeno primario. Las lesiones tienen una costra amarilla sucia, recurrente, adherente y gruesa con un margen eritematoso. Esta forma de impétigo es la infección cutánea más común en los niños. El impétigo en bebés es altamente contagioso y requiere un tratamiento inmediato.

50 Las lesiones en el impétigo bulloso (estafilocócico), que siempre están provocadas por *S. aureus*, son superficiales, de pared fina y bullosas. Cuando se rompe una lesión, aparece una costra delgada, transparente, similar a barniz, que puede distinguirse de la costra pegada sobre la costra de impétigo común. Esta apariencia distintiva del impétigo bulloso resulta de la acción local de la toxina epidermolítica.

55 El ectima es una forma más profunda de impétigo. Las lesiones se producen normalmente en las piernas y otras zonas del cuerpo que están generalmente cubiertas, y a menudo se producen como una complicación de la debilidad y la infestación. Las úlceras tienen un aspecto perforado cuando se eliminan la corteza o los materiales purulentos. Las lesiones curan lentamente y dejan cicatrices.

60 El *Streptococcus pyogenes* es el agente más común de la celulitis, una inflamación difusa del tejido conjuntivo suelto, particularmente el tejido subcutáneo. No se puede hacer ninguna distinción absoluta entre celulitis estreptocócica y erisipelas.

65 Clínicamente, la erisipela es más superficial, con un margen agudo en contraposición al borde indefinido de la celulitis.

5 La folliculitis puede dividirse en dos categorías principales basándose en la ubicación histológica: superficial y profunda. La forma más superficial de la infección cutánea es la folliculitis estafilocócica manifestada por pústulas foliculares eritematosas diminutas sin la implicación de la piel circundante. En la folliculitis profunda, la infección se extiende profundamente en el folículo y la perifoliculitis resultante causa una respuesta inflamatoria más marcada que la observada en la folliculitis superficial. En la *sícosis barbae* (prurito del barbero), la lesión primaria es una pústula folicular perforada por un cabello. Los hombres con barba pueden ser más propensos a esta infección que los hombres afeitados.

10 Un furúnculo (absceso o ebullición) es una infección por estafilococo de un folículo con implicación de tejido subcutáneo. Los sitios preferidos de los furúnculos son las partes o zonas pilosas que están expuestas a fricción y maceraciones. Un carbunco es una confluencia de furúnculos, una gran lesión dolorosa indurada con múltiples sitios de drenaje.

15 El erisipeloide, una infección benigna que se produce con mayor frecuencia en los pescadores y manipuladores de carne se caracteriza por enrojecimiento de la piel (normalmente en el dedo o la parte posterior de una mano) que persiste durante varios días. La infección está causada por *Erysipelothrix rhusopathiae*.

20 La queratosis con picaduras es una infección superficial de la superficie plantar, que produce un aspecto punteado. Las zonas más infectadas son los talones del pie, las almohadillas y los dedos del pie. La humedad y la alta temperatura son factores agravantes frecuentes. Se han aislado bacterias corineformes Gram + Ve de las lesiones.

El eritrasma es una infección crónica y superficial del pubis, la membrana de los dedos de los pies, la ingle y los pliegues inflamatorios. El *Corynebacterium minutissimum* es el responsable de esto.

25 La tricomicosis implica el vello en las regiones axilar y púbica y se caracteriza por el desarrollo de nódulos de consistencia y color variables. Las bacterias de las formas corino están asociadas con la tricomicosis.

Infecciones secundarias:

30 El intertrigo se observa más comúnmente en bebés en gorditos o en adultos obesos. En el pliegue cutáneo, el calor, la humedad y los roces producen eritemas, maceración o incluso erosiones.

35 Las infecciones agudas dermatitis eczematoideas surgen de una lesión primaria tal como furúnculo [ebullición] o un oído o nariz drenante, que son fuentes de exudados de infecciones.

La pseudofoliculolitis de la barba, un trastorno común, se produce con mayor frecuencia en el zona de la barba de las personas que se afeitan.

40 Las úlceras son infecciones cutáneas profundas debidas a lesiones o enfermedades que invaden el tejido subcutáneo y que al curarse dejan cicatrices. Las úlceras pueden dividirse en úlceras primarias y secundarias, pero todas se infectan secundariamente con bacterias.

Curación de las heridas

45 Existen dos tipos de heridas cutáneas. Estas heridas son:

- a) Heridas de espesor total
- b) Heridas de espesor parcial

50 a) Heridas de espesor total

55 La epidermis y el espesor total de la dermis se pierden. El defecto es más profundo que la adnexa (folículos pilosos, conductos sudorosos ecrinos). Estas heridas se curan por contracción (asociada con el desarrollo de miofibroblastos), formación de tejido granulado (con fibroplasia y neovascularización) y reepitelización. La contracción provoca una disminución del 40% en el tamaño de la herida. La epitelización se produce desde los bordes de la herida.

b) Heridas de espesor parcial:

60 La epidermis y alguna porción de la dermis con partes de la adnexa permanecen en el lecho de la herida. Este tipo de heridas se producen por escisiones debido al afeitado, curación y electrodesecación, dermoabrasión, exfoliaciones químicas ["peelings"] y cirugía láser con dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). Estas heridas se curan rápidamente mediante reepitelización desde los bordes de la herida y estructuras adenoaxiales en la base de la herida. La contracción de la herida es mínima cuando sólo se ha perdido la parte más superficial de la dermis.

65 Algunos de los compuestos activos más comúnmente usados se encuentran en la vía tópica. Las formulaciones de

tratamiento de infecciones bacterianas primarias y secundarias de la piel incluyen ácido fusídico tópico, fusidato sódico, mupirocina, benzoato de bencilo, tetraciclinas, neomicina, gentamicina, ciprofloxacina, povidina-yodo y similares.

5 El documento WO 2010/109417 A1 describe una crema farmacéutica para el tratamiento tópico de infecciones bacterianas de la piel, y para la curación relacionada de heridas, que comprende un agente antibacteriano tal como mupirocina; y un biopolímero, tal como quitosano, proporcionado en una base de crema. Esta técnica anterior no describe una composición de ungüento que comprende colágeno hidrolizado de tipo I y un valor de pH entre 6,8 y 7,2.

10 Objetivo de la invención

Las terapias disponibles para tratar la infección bacteriana tópica y heridas por quemaduras no son completamente satisfactorias en términos del tiempo necesario para eliminar la infección, restaurar la piel dañada y el período de hospitalización en el caso de infecciones traumatizadas.

Además, se sabe que los antibacterianos tales como mupirocina son inestables, lo que reduce la vida útil de los productos preparados usando mupirocina.

20 Un objeto de la invención es proporcionar una composición antibacteriana farmacéutica tópica que reduce el tiempo para la eliminación de la infección, restaurar la piel dañada y el período de hospitalización en los casos en los que se requiere hospitalización.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición antibacteriana que tenga una vida útil mejorada.

25 Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a una composición tópica de ungüento para tratar infecciones bacterianas de piel primarias y secundarias, quemaduras y curación de heridas que contiene

30 a. Un ingrediente activo, mupirocina, presente en una cantidad entre 0,1% (p/p) y 5% (p/p), preferiblemente 2% (p/p), y usado en el tratamiento de infecciones bacterianas primarias y secundarias de la piel con quitosano (como un biopolímero) presente en una cantidad entre 0,01% (p/p) y 0,5% (p/p), preferiblemente 0,05% (p/p), que es un polisacárido binario no ramificado que consiste en las dos unidades N-acetil-D-glucosamina y D-glucosamina con un peso molecular estrechamente definido que varía de 250.000 Da a 600.000 Da, y un grado de desacetilación de no menos del 80%.

35 b. Colágeno hidrolizado de tipo I, presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 (p/p) y 0,5% (p/p), preferiblemente 0,05% (p/p), que es un polipéptido con peso molecular que varía de 3 kDa a 6 kDa.

40 c. Una base de ungüento, que comprende opcionalmente agentes emulsionantes, glicoles y solubilizantes; en la que todos los componentes se mezclan homogéneamente para formar un ungüento de valor de pH entre 6,8 y 7,2.

45 Descripción detallada de la invención

Aparte de en los ejemplos operativos o donde se indique lo contrario, se entiende que todos los números que expresan cantidades de ingredientes están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente".

50 Agentes antibacterianos tópicos

Los agentes antibacterianos tópicos están destinados para dirigirse a la piel para infecciones bacterianas causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), etc. Los agentes antibacterianos actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular combinándose con ribosomas bacterianos e interfiriendo con la combinación de ribosomas de ARNm. En otra hipótesis se cree que los agentes antibacterianos inducen ribosomas para fabricar cadenas peptídicas con aminoácidos erróneos, que destruyen finalmente la célula bacteriana.

60 Mupirocina

La mupirocina es un antibiótico con un espectro estrecho de actividad, principalmente bacterias grampositivas. La mupirocina es un antibiótico producido por fermentación sumergida de *Pseudomonas fluorescens*. El fármaco es un ácido pseudomónico y no está estructuralmente relacionado con otros agentes antiinfecciosos disponibles actualmente. La mupirocina (ácido pseudomónico A) es el principal metabolito de fermentación de *Pseudomonas fluorescens* que exhibe actividad antimicrobiana; metabolitos de fermentación menores estructuralmente similares a la mupirocina y que poseen actividad antimicrobiana similar pero menos potente se han identificado como ácidos

pseudomónicos B, C y D.

5 La mupirocina está disponible comercialmente como la base y como la sal de calcio. La mupirocina se presenta como un polvo blanco a blanquecino y tiene solubilidades de 1 mg/ml en agua y 0,5 mg/ml en alcohol a 20°C. El fármaco tiene un pKa de 5 a 22°C. La fórmula molecular de la mupirocina es C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>9</sub> y el peso molecular es de 500,629 g/mol. Es un polvo de color blanco soluble en etanol.

#### Farmacología

10 La mupirocina es un antibiótico que se usa por vía tópica (sobre la piel) para el tratamiento del impétigo, una enfermedad bacteriana de la piel causada por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus betaheumático* y *Streptococcus pyogenes*. También se usa por vía intranasal (dentro de la nariz) por pacientes y algunas personas que trabajan en centros sanitarios para eliminar *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA) que han colonizado el interior de la nariz.

15 Mecanismo de acción  
Se ha demostrado que la mupirocina inhibe fuertemente la síntesis de proteínas y ARN en *Staphylococcus aureus*, mientras que la formación de ADN y pared celular también se vio afectada negativamente en menor grado. Se demostró que la inhibición de la síntesis de ARN era un mecanismo protector en respuesta a la falta de un aminoácido, isoleucina.

#### Farmacocinética

25 La absorción sistémica de mupirocina a través de la piel humana intacta es mínima. Cualquier mupirocina que llegue a la circulación sistémica se metaboliza rápidamente, predominantemente a ácido mónico inactivo, que se elimina por excreción renal.

#### Indicaciones

30 La mupirocina está indicada para el tratamiento de lesiones cutáneas traumáticas infectadas secundariamente (de hasta 10 cm de longitud o 100 cm<sup>2</sup> de área) debido a cepas susceptibles de padecer mupirocina *S. aureus* y *S. pyogenes*. La mayoría de los productos tópicos se formulan como cremas u ungüentos.

35 Está indicada para el tratamiento tópico de infecciones bacterianas de la piel primarias y secundarias tal y como se explica a continuación:

Infecciones cutáneas primarias: impétigo, foliculitis, furunculosis y ectima.

40 Infecciones cutáneas secundarias: dermatosis infectada, por ejemplo, eczema infectado, lesiones traumáticas infectadas, por ejemplo, abrasiones, picaduras de insectos, heridas menores y quemaduras menores.

45 Profilácticamente, puede usarse para evitar la contaminación bacteriana de pequeñas heridas, incisiones y otras lesiones limpias y para evitar la infección de abrasiones y pequeños cortes y heridas.

50 La mupirocina actúa inhibiendo la ARN sintetasa de transferencia de isoleucilo en bacterias y allí se detiene la síntesis de proteínas bacterianas. Debido a este modo particular de acción y a su estructura química única, la mupirocina no muestra ninguna resistencia cruzada con otros antibióticos clínicamente disponibles. La mupirocina muestra poco riesgo de selección de bacterias resistentes si se usa como se prescribe. La mupirocina tiene propiedades bacteriostáticas a concentraciones inhibitorias mínimas y propiedades bactericidas a las concentraciones más altas alcanzadas cuando se aplica localmente.

#### Quitosano

55 El quitosano se usa en la presente invención como excipiente funcional, que potencia la curación de heridas en el sitio local de acción. El quitosano es un polisacárido binario no ramificado que consiste en las dos unidades N-acetil-D-glucosamina y D-glucosamina unidas de manera β (1→4). El producto se obtiene por desacetilación parcial de quitosano que conduce a un grado de desacetilación no inferior al 70%. El quitosano se extrae de las cáscaras de camarones y cangrejos, ambos que deben ser de fuentes comestibles adecuadas para uso humano. Se encontró que el quitosano extraído a grados más bajos de desacetilación no es eficaz para proporcionar un efecto sinérgico.

65 El quitosano reduce el picor, una solución perfecta para la piel afectada. El picor, que es un fenómeno que puede restringir significativamente la vida diaria, a causa del picor, incluyendo las picaduras de mosquitos, reacciones alérgicas, quemaduras solares, neurodermatitides, psoriasis, dermatitis atópicas, urticaria y piel seca. La mayoría de las zonas con estas enfermedades inflamatorias generales están acompañadas por enrojecimiento, hinchazón y

de ampollas. Las personas mayores padecen especialmente de picores debido su tendencia a tener la piel extremadamente seca.

5 El quitosano acelera la curación de heridas. La combinación de mejor curación de heridas y actividad antimicrobiana hace que el quitosano sea particularmente útil para las aplicaciones biomédicas tales como los apósitos para heridas, y el tratamiento periodontal. El quitosano está disponible en pesos moleculares variables que varían de 5000 Da a 5.000.000 Da. Sin embargo, se ha elegido cuidadosamente mediante ensayos el peso molecular en el intervalo de cadena de 250.000 Da a 600.000 Da, que solo aseguraría un efecto terapéutico superior en las indicaciones del producto formulado. El grado de desacetilación de no menos del 80% es también crítico para que el quitosano tenga más aminas libres para reaccionar con la membrana mucosa aniónica para una mejor adhesión y un rápido efecto de la reepitelización de heridas. Puesto que inicialmente todas las heridas excretan con exudados son propensas a infecciones. Por lo tanto, cualquier aplicación tópica en la área de una herida reciente debe tener un nivel de endotoxina preferiblemente menor de 100 UI por gramo para garantizar una curación de heridas más rápida.

### 15 Colágeno

El colágeno procede de la palabra griega "*kólla*", que significa pegamento y del francés "*gène*", que significa "algo que produce". En otras palabras, el colágeno es una proteína "productora de pegamento".

20 El colágeno es la proteína más abundante en los cuerpos humanos, especialmente el colágeno de tipo I. Se encuentra en músculos, huesos, piel, vasos sanguíneos, sistema digestivo y tendones.

25 Los aminoácidos son los bloques de construcción del colágeno. El cuerpo puede producir colágeno después de descomponer los aminoácidos dietéticos de alimentos ricos en proteínas como pollo, productos lácteos y carne. La vitamina C es necesaria para la síntesis del colágeno. Ayuda a unir entre sí los aminoácidos que forman el colágeno.

### Tipos de colágeno

30 La proteína más abundante en el cuerpo es el colágeno y constituye más de un tercio del total de proteínas. Es rico en glicina, prolina e hidroxiprolina - los aminoácidos que ayudan a su cuerpo a fabricar nuevo colágeno.

Hay más de dos docenas de tipos conocidos de colágeno. Sin embargo, alrededor del 90% del colágeno del cuerpo es de tipo I, en los que los 5 tipos más comunes son:

- 35 • Colágeno I: Debido a que es el más abundante, el tipo I está en casi todos los tejidos del cuerpo: tendones, piel, huesos, cartílago, tejido conectivo y dientes. Las fibrillas de colágeno de tipo I son increíblemente fuertes. Pueden resistir mucha presión sin romperse, y gramos por gramo, el colágeno I es más fuerte que el acero.
- 40 • Colágeno II: Se encuentra principalmente en los cartílagos.
- 45 • Colágeno III: El tipo III se puede encontrar junto al tipo I y en los músculos, órganos, arterias, y un tipo de tejido conectivo especial llamado fibra reticular, que forma el hígado, tejido adiposo, médula ósea, bazo, y más.
- 50 • Colágeno IV: Forma la lámina basal, una capa de la matriz extracelular - la red que soporta células - que se asienta debajo del epitelio. Básicamente, la lámina basal proporciona soporte externo a las células de la piel.
- 55 • Colágeno V: El colágeno V puede encontrarse en la matriz ósea, córnea y en el tejido conectivo que existe entre las células de los músculos, hígado, pulmones y placenta (también conocida como matriz intersticial).

### 55 Colágeno y manejo de heridas

En la mayoría de las heridas, es imposible la sustitución completa del tejido dañado a su estado no dañado. La herida tiene que curarse usando material adicional para volver a conectar el tejido. El colágeno ayuda a la curación de la piel:

- 60 1. A unos pocos segundos de la lesión, el colágeno activa la coagulación en la herida para detener el sangrado.
- 65 2. A medida que los vasos sanguíneos forman fibrillas, los fibroblastos - fábricas de colágeno - depositan más colágeno (también conocido como "pegamento") hasta que la cicatriz parece más firme.

3. Durante la segunda semana siguiente a la herida, los leucocitos abandonan gradualmente el área de la herida y las células comienzan a arrancar el colágeno de tipo I, el tipo que compone la piel normal.

Un ungüento es una preparación semisólida viscosa que contiene API, que se usan por vía tópica en una variedad de superficies corporales. El portador de un ungüento se conoce como base del ungüento. La elección de una base depende de la indicación clínica del ungüento, y los diferentes tipos de bases de ungüentos normalmente usados son:

- Bases de hidrocarburos, por ejemplo parafina dura, parafina blanda
- Bases de absorción, por ejemplo, grasa de lana, cera de abejas

Ambas bases son de naturaleza oleosa y grasa, lo que conduce a efectos indeseados tales como dificultad para aplicar el ungüento a la piel y de su eliminación final de la misma. Además, esto también provoca que se manche la ropa del usuario.

El valor del pH de la piel humana está entre 4,5 y 6. El pH de la piel de un bebé recién nacido está más cerca de neutro (pH 7), pero la piel se vuelve rápidamente ácida. La naturaleza ha diseñado esto probablemente para proteger la piel de niños pequeños, ya que la acidez destruye las bacterias. A medida que la gente se envejece, la piel se vuelve cada vez más neutra, y ya no destruye tantas bacterias como antes. Es por ello que la piel se debilita y empieza a presentar problemas. Cuando el valor de pH que va más allá de 6 es cuando una persona tiene realmente un problema de piel o una enfermedad de la piel. Esto muestra que es necesario elegir un tópico que tenga un valor de pH próximo al de la piel de un adulto joven.

Un ligero cambio hacia el pH alcalino proporcionaría un mejor entorno para que prosperen los microorganismos. Los compuestos activos en las formulaciones de ungüentos están disponibles en estado ionizado, mientras que en el caso de los ungüentos, estos están presentes en estado no ionizado. Generalmente, las formulaciones de crema / ungüento son la primera elección de los formuladores en el diseño y desarrollo de formas de dosificación tópicas, ya que las formulaciones de crema / ungüento son cosméticamente elegantes, y también como el compuesto activo está disponible en estado ionizado, y el fármaco puede penetrar la capa de piel rápidamente lo que hace que la formulación sea totalmente respetuosa con el paciente. El pH del ungüento de mupirocina de la presente invención es respetuoso con la piel y oscila entre 6,8 y 7,2. Por otro lado, los ungüentos que están comercialmente disponibles en el mercado tienen un pH por encima de 7,5 y son grasosos y manchan. El pH más alto de los productos disponibles comercialmente es irritante para la piel debido a su alcalinidad, mientras que la presente invención tiene un pH casi neutro que asegura la no irritación y que se ha establecido mediante la evaluación en modelos con animales preclínicos

Fundamento para el uso de agentes antibacterianos - Mupirocina con combinación de quitosano y colágeno hidrolizado en una base de ungüento

En la terapia dermatológica actual existen algunas necesidades médicas no satisfechas, que tienen que ser abordadas. Por ejemplo, las afecciones dermatológicas son causadas a menudo por alergia acompañada por inflamación, irritación y picor y por lo tanto estas afecciones se complican adicionalmente por infecciones bacterianas. Actualmente se emplean numerosos tratamientos tópicos en infecciones bacterianas primarias y secundarias de la piel. Sin embargo, no existe una terapia eficaz para proteger la piel, controlar el sangrado superficial, heridas y quemaduras. Para satisfacer esta necesidad también a un coste asequible, la presente invención garantiza una terapia segura para el segmento disperso de población en todos los países/comunidades. La presente invención - una nueva formulación de ungüento - que es una combinación única de quitosano, un biopolímero y colágeno hidrolizado de tipo I, que tiene propiedades de curación de heridas para volver a poner la matriz de la piel en estado natural junto con el antibacteriano - mupirocina para el control o tratamiento bacteriano de infecciones, particularmente las causadas por Staphylococcus aureus.

Los antibióticos tópicos como la mupirocina ayudan a prevenir infecciones causadas por bacterias que entran en cortes menores, rasguños y quemaduras. El tratamiento de heridas menores con antibióticos como mupirocina asegura la curación. Si las heridas se dejan sin tratar, las bacterias se multiplicarán, causando dolor, enrojecimiento, hinchazón, picor y secreción. Las infecciones no tratadas pueden eventualmente extenderse y volverse mucho más graves.

La inclusión de quitosano en la formulación tiene multitud de atributos, que son muy esenciales en el tratamiento de dolencias cutáneas. La combinación de quitosano y colágeno hidrolizado de tipo I junto con el agente antibacteriano mupirocina es única y novedosa y no está disponible en todo el mundo. El concepto de la combinación se justifica considerando las propiedades físicas, químicas y terapéuticas del quitosano y el colágeno con el agente antibacteriano mupirocina. El solicitante ha descubierto que el efecto terapéutico de la mupirocina aumenta mediante la incorporación de quitosano y colágeno.

El quitosano tiene propiedades de formación de película y es biocompatible y no alergénico asegurando la reepitelización de la piel y ayuda a rejuvenecer y regenerar la piel de nuevo a su estado normal. Además, también

acelera la curación de heridas y proporciona a la herida una barrera a través de una formación de micropelícula biodegradable. Además controla el sangrado superficial causado por el rasgado asegurando a través de su carga catiónica la movilidad de los patógenos. Esto solo proporciona un efecto de curación rápida de heridas.

5 El papel del colágeno en la formulación es construir la matriz para una rápida reepitelización de la piel y llevar la piel de nuevo a su estado nativo. En cualquier terapia antibacteriana, los agentes antibacterianos como mupirocina se dirigen al control o tratamiento de infecciones. Pero hasta ahora no se han abordado en la técnica anterior problemas como la curación de heridas, la regeneración y el rejuvenecimiento de la piel, la protección de biopelículas de la piel, el sangrado y la movilidad de patógenos de un sitio a otro, etc.

10 La presente invención llena este vacío mediante una tecnología innovadora de incorporación de quitosano y colágeno en la matriz de ungüento de mupirocina, estableciendo así los requisitos esenciales de una curación acelerada de heridas que aborda los huecos en la terapia actual definida anteriormente.

15 El quitosano / poliglucosamina es estructuralmente similar al hialuronano y se espera que ayude a la curación de heridas sin cicatrices. La heparina potencia el mitógeno mediante la inducción y estabilización del factor estimulante del crecimiento de fibroblastos (FGF). La poliglucosamina puede promover el crecimiento de tejidos y la curación de heridas formando complejos con heparina y actuando para prolongar la vida media de los factores de crecimiento. Las propiedades del quitosano le permiten coagular rápidamente la sangre, y recientemente ha ganado aprobación  
20 en los Estados Unidos para su uso en vendajes y otros agentes hemostáticos. Las quemaduras, los cortes o las heridas pueden producirse en cualquier lugar y en cualquier momento y en ausencia de soporte médico inmediato, y las heridas, los cortes o las quemaduras que son desatendidas, a menudo suelen conducir a complicaciones y alta probabilidad de infecciones bacterianas o fúngicas secundarias y multiplican la condición médica originaria que necesita una respuesta terapéutica. La presente invención proporcionaría una primera línea de respuesta en  
25 términos de intervención médica, conveniencia, facilidad de suministro, fiabilidad, eficacia, seguridad que tienen un impacto crítico en el estado de la piel.

Actualmente no hay ningún tratamiento disponible para curar la herida y también para detener el sangrado. Durante las afecciones dermatológicas, las terapias actualmente disponibles no abordan los problemas como proteger la piel,  
30 detener el sangrado, etc. La única formulación innovadora de la presente invención se encarga de las afecciones cutáneas tratándolas junto con proteger la piel y controlar el sangrado en el sitio. Por lo tanto, este espacio no satisfecho se llena con esta tecnología innovadora y será inestimable para minimizar y eliminar los problemas en tales casos. Además, con presiones cada vez más altas sobre los sistemas de soporte médico y con la escasez y el alto coste concomitante de los mismos, existe una necesidad emergente en todo el mundo para abordar los  
35 siguientes problemas en tales casos -

- Los pacientes esperan demasiado tiempo para el tratamiento
- Estancia hospitalaria no deseada
- Frecuencia evitable de visitas al hospital

40 La reducción de la duración de permanencia es un problema clave a abordar en la mayoría de los casos.

El nuevo ungüento de la presente invención es más estable y eficaz en condiciones ambientales y no necesita un control de temperatura específico durante el transporte y almacenamiento, logrando así los objetivos sociales en  
45 gran medida para el beneficio de la sociedad. Se ha demostrado que la sinergia y la eficacia medicinal potenciada sobre las composiciones de mupirocina no incluyen ni quitosano ni colágeno.

Además, como se describe en el estado de la técnica anterior según la patente número US6,489,358, la mupirocina tiene problemas de estabilidad cuando no se solubiliza en un disolvente compatible. La formulación actual ha  
50 superado este problema de estabilidad usando proporciones de disolventes y codisolventes en una relación optimizada para hacer una formulación estable, segura y terapéuticamente potenciada. Si la mupirocina activa no se dispersa en la formulación a través de disolventes apropiados tiende a degradarse rápidamente incluso cuando se almacena a temperatura ambiente. Solo con la elección correcta de disolventes y, lo que es más importante, con la incorporación del biopolímero quitosano y el péptido natural colágeno, se ha estabilizado la formulación de la  
55 invención. Se ha encontrado que la tasa de degradación de la mupirocina activa es comparativamente menor.

Las ventajas conseguidas en la presente invención son las que se enumeran a continuación:

- 60 a) A través del enfoque novedoso adoptado para la presente invención, se ha incorporado mupirocina con quitosano y colágeno por primera vez como una formulación de ungüento estable.
- b) La presente formulación está indicada en el tratamiento de cortes menores, quemaduras, heridas por escisión e incisión y, de manera importante, para infecciones bacterianas de la piel causadas por microorganismos gram + ve.
- 65 c) La composición actual de esta formulación describe un ungüento que produce un mejor efecto

5 terapéutico en comparación con las composiciones de mupirocina disponibles actualmente tales como T-Bact de GlaxoSmithKline (GSK) con buena capacidad de extensión y adherencia a la piel asegurando una penetración y difusión mejoradas de mupirocina. En general, las composiciones de ungüento disponibles actualmente son formulaciones grasas y se pegan sobre la piel durante largos períodos para asegurar la penetración, ya que carecen de capacidad de extensión. Mientras que la formulación de la invención ha abordado el problema de la grasa y formulado una base de ungüento no graso con mejor capacidad de extensión para mejorar considerablemente la penetración y difusibilidad del API.

10 La presencia del biopolímero y colágeno en la composición produce una adherencia mejor y más larga a la piel localizando el principio activo para lograr una actividad mejorada en comparación con los productos comerciales actualmente disponibles en el mercado.

15 De acuerdo con una realización de esta presente invención, se proporciona una composición para este tratamiento tópico de infecciones o quemaduras bacterianas de la piel y curación de heridas en la piel humana. La composición contiene:

- 18 a) De aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso, preferiblemente aproximadamente 2% en peso, de un compuesto activo en forma ácida mupirocina.
- 20 b) De aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5% en peso, preferiblemente aproximadamente 0,05% en peso de quitosano. La longitud de cadena de peso molecular preferida para esta presente invención varía de 250.000 Da a 600.000 Da.

25 Tabla 1: Especificación de quitosano en parámetros seleccionados

Parámetros	Especificación general	Descripción del producto de la invención
peso molecular promedio	< 1000000 Da (según USP/NF)	< 1000000 Da
grado de desacetilación	70%-95% (según USP/NF)	> 80%
endotoxina bacteriana	300 UI/g	100 UI/g

- 28 c) De aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5% en peso, preferiblemente aproximadamente 0,05% en peso, de colágeno hidrolizado de tipo I de peso molecular que varía de 3 kDa a 6 kDa.

30 De acuerdo con otra realización no cubierta por las reivindicaciones, también se proporciona un proceso para tratar infecciones y quemaduras bacterianas primarias y secundarias de la piel, lo que implica la curación de heridas al poner en contacto la piel humana con la composición descrita anteriormente. La invención describe por tanto una composición que comprende:

- 35 a) Un ingrediente activo en forma ácida para tratar infecciones bacterianas primarias y secundarias de la piel y cortes menores, quemaduras.
- 38 b) Un componente de quitosano, que es un polisacárido binario no ramificado que consiste en dos unidades de N-acetil-D-glucosamina y D-glucosamina, de intervalo de peso molecular especificado
- 40 c) Un componente de colágeno, que es un péptido derivado de una fuente marina, de un intervalo de peso molecular especificado
- 42 d) Una base de ungüento,
- 45 en la que todos los componentes se mezclan homogéneamente para formar un ungüento de valor de pH entre 6,8 y 7,2.

50 En esta realización de la invención, el ingrediente activo en forma ácida es mupirocina, presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso basado en el peso de la composición.

El quitosano está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 0,5% en peso, basado en el peso de la composición.

55 El colágeno hidrolizado presente en la composición es de tipo I y está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5% en peso, basado en el peso de la composición.

De acuerdo con la realización preferida de la presente invención, se proporciona una composición para el

tratamiento tópico de infecciones bacterianas de la piel, quemaduras y curación de las heridas en la piel humana, comprendiendo la composición - de aproximadamente 0,001 % (p/p) a aproximadamente 5 % (p/p) en peso, preferentemente aproximadamente 2 % (p/p) de mupirocina, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 % en peso, preferentemente aproximadamente 0,05 % en peso de quitosano. (Peso molecular - 300.000 Da a 600.000 Da) y de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso, preferiblemente aproximadamente 0,05% en peso de colágeno hidrolizado.

- base de ungüento que contiene materiales cerosos, codisolventes, ácidos y agentes tamponantes, conservantes, antioxidantes, agentes quelantes, humectantes, agua, todos los pesos basados en el peso de la composición, en la que
- los materiales cerosos se seleccionan de un grupo que comprende polietilenglicoles (PEG) tales como PEG 400, PEG 500, PEG 1000, PEG 1200, PEG 1500, PEG 1800, PEG 2000, PEG 2200, PEG 3550 y PEG 4000, solos o en combinación y similares de aproximadamente 5% (p/p) a 80% (p/p),
- los codisolventes se seleccionan de un grupo que comprende propilenglicol, hexilenglicol, PEG-200, 300, 400, 500 y similares de aproximadamente el 5 % (p/p) al 80 % (p/p),
- ácidos tales como HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub> ácido láctico y similares desde aproximadamente 0,005% (p/p) a 1% (p/p),
- espesantes tales como copolímero de acrilamida / acrilóildimetil taurato de sodio / isohexadecano y polisorbato 80 (nombre comercial - Sepinao P600), celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y similares solos o en combinación de aproximadamente el 0,05% (p/p) al 10% (p/p),
- los conservantes se seleccionan de un grupo que comprende metilparabeno, propilparabeno, clorocresol, sorbato potásico, alcohol bencílico, fenoxietanol y similares de aproximadamente el 0,05% (p/p) al 2,0% (p/p),
- los antioxidantes se seleccionan de un grupo que comprende hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y similares de aproximadamente 0,05% (p/p) a 5% (p/p),
- los agentes quelantes se seleccionan de un grupo que comprende EDTA disódico y similares de aproximadamente 0,05% (p/p) a 1% (p/p),

La presente invención se explicará adicionalmente haciendo referencia al ejemplo adjunto, pero que sin embargo no pretende limitar la invención de ninguna manera.

Se ha logrado un proceso para asegurar la adición de quitosano y colágeno junto con la molécula de fármaco activo mupirocina para una mejor estabilidad de vida útil y un efecto terapéutico mejorado del producto.

Tabla 2: Composición de mupirocina 2 % p/p con quitosano 0,05% p/p y colágeno hidrolizado 0,05% p/p  
Formulación de ungüento

Nº ensayo	Ingredientes	Porcentaje de ingredientes en la composición
1	Mupirocina	2
2	Alcohol bencílico	1
3	Quitosano (Chitopharm-M)	0,05
4	Colágeno hidrolizado	0,05
5	Edetato disódico (EDTA disódico)	0,01
6	Ácido láctico	0,025
7	Polietilenglicol-4000	18,0
9	Fenoxietanol	0.5

Nº ensayo	Ingredientes	Porcentaje de ingredientes en la composición
10	Copolímero de acrilamida / acriloldimetil taurato de sodio / isohexadecano y polisorbato 80	2
11	Hexilenglicol	5
12	Agua purificada	2
13	Polietilenglicol-400	q.s.

5 La eficacia terapéutica del ungüento de mupirocina antibacteriana innovadora aplicada por vía tópica con quitosano y colágeno se debe a la actividad antibacteriana pronunciada de la mupirocina activa contra los organismos responsables de infecciones cutáneas, la capacidad única de la sustancia activa para penetrar en la piel intacta y también debido a las propiedades de curación de heridas y de los calmantes del quitosano y el colágeno. El pH casi neutro de la formulación final ha asegurado la no irritación de la piel por su composición respetuosa.

#### Curación de heridas y sinergia

10 La formulación de la presente invención tiene efecto combinatorio de un agente antibacteriano con el otro ingrediente biopolímero quitosano proporcionando una micropelícula sobre la zona infectada evitando la infección secundaria. El quitosano también reduce el tiempo de coagulación sanguínea en el área afectada, evitando así la pérdida de sangre. El colágeno ayuda en el estrato epidérmico a garantizar la reepitelización y rejuvenecimiento de la piel a su estado original después de que se logra el tratamiento bacteriano con la mupirocina activa.

15

#### Datos experimentales que respaldan la eficacia, sinergia y estabilidad mejoradas:

Se comprobaron varios estudios realizados por Apex Laboratories Private Limited en nombre del solicitante. Estos son:

20

A. Determinación de la eficacia de una formulación de ungüento de mupirocina ungüento de la invención en comparación con el ungüento de mupirocina de ungüento T-Bact, de GlaxoSmithKline (GSK) basada en heridas infectadas en ratas *Wistar*, realizada en febrero de 2020, y llevada a cabo por Mahatma Gandhi Medical College & Research Institute, Sri Balaji Vidyapeeth Selected University, Pillaiyarkuppam, Cuddalore Road, Puducherry-607403, India.

25

El propósito de este estudio fue evaluar y comparar la eficacia del ungüento de mupirocina de la invención con la ungüento de mupirocina (ungüento T-Bact) de GSK en un modelo de infección en ratas, que se esperaba que reprodujera con precisión la patofisiología de la curación de heridas infectadas y sirviera como base válida para investigaciones futuras en seres humanos. El producto de la invención usado para los ensayos incluyó mupirocina IP 2,0% p/p en una base de ungüento que contenía biopolímero (poli-  $\beta$  - (1,4)-2-amino-2-desoxi-D-glucosa) q.s., con alcohol bencílico IP 1,0 % p/p y fenoxietanol IP 0,5 % p/p usados como conservantes. Se sometieron a ensayos un total de 24 animales agrupados de la siguiente manera:

30

35

Grupo I: Ratras de control normal - con heridas - sin infección

Grupo II: Ratras de control negativo - con heridas - con infección por SARM

40

Grupo III: Ratras tratadas con un comparador estándar (ungüento de mupirocina - ungüento de T-Bact de GSK)

Grupo IV: Ratras tratadas con el ensayo (ungüento de mupirocina de la invención)

Las heridas se crearon usando el método de biopsia por punción, como se mencionó anteriormente e infectadas con SARM, hasta que los recuentos alcanzaron  $7,03 \pm 0,37 \log_{10}$ . Los animales se asignaron según los siguientes grupos y los tratamientos se llevaron a cabo cada día durante un periodo de 12 días.

45

Se trazó la siguiente inferencia microbiológica:

50

Grupo 2: En este grupo hubo una multiplicación bacteriana continua en este grupo a medida que la herida se dejó sin tratar. Después del período de estudio, los animales se trataron con el tratamiento convencional

Grupo 3: En este grupo hubo una reducción en las unidades formadoras de colonias (UFC) que se recuperaron de la herida de los animales en este grupo durante el periodo de estudio. Esto sugirió que los

animales respondían al ungüento antibacteriano (ungüento T-Bact de GSK).

Grupo 4: Se observó una reducción en el número de UFC en todos los animales de este grupo durante el período de estudio, lo que sugiere una respuesta positiva al ungüento antibacteriano de mupirocina del ápice. Este grupo mostró una reducción considerable en el recuento bacteriano (UFC) en los días 6 y 9.

El análisis estadístico de los datos microbiológicos, sobre los datos para los dos grupos (Mupirocina ungüento de la invención y de T-Bact de GSK) condujo a la conclusión de que, cuantitativamente, hubo una reducción temprana en el número de UFC de SARM en los días 6 y 9 en el grupo tratado con el ungüento de mupirocina de la invención.

Se extrajo la siguiente inferencia histopatológica: El informe de examen histopatológico reveló un proceso de curación de tejido sano en el grupo 4 comparable con el grupo normal y tratado con ungüento T-Bact de GSK y se observó más formación de tejido de granulación tisular en el grupo 4. Además, histopatológicamente, se observó más tejido de granulación (tejido curativo) en el grupo 4 en comparación con los otros grupos que están a cargo del mejor % de contractura de la herida (tasa de curación de la herida).

Finalmente, también se llevó a cabo una evaluación hematológica que reveló un resultado de muestra no infeccioso para el grupo 4 al final del estudio comparable con el grupo de control normal. Un perfil de curación sano de los infiltrados inflamatorios de tejido es visible con la estimación de los parámetros sanguíneos.

A partir de los resultados del estudio anteriores obtenidos, se puede concluir que el ungüento de mupirocina de la invención proporciona un resultado de curación de heridas más eficaz y mejor en comparación con el ungüento de mupirocina (ungüento T-Bact) de GSK. En otras palabras, es evidente que la eficacia de la mupirocina se potenció debido a la presencia de quitosano y colágeno de propiedades cuidadosamente seleccionadas, estableciendo de este modo un efecto sinérgico entre mupirocina, quitosano y colágeno.

Se llevaron a cabo otros dos conjuntos de experimentos. Estos son:

- Evaluación de la eficacia del ungüento de mupirocina y el ungüento de T-Bact en curación de heridas por quemaduras inducidas experimentalmente en ratas Wistar.
- Evaluación de la eficacia del ungüento de mupirocina y el ungüento de T-Bact en la curación de heridas por escisión inducidas experimentalmente en ratas Wistar.

Ambos estudios fueron realizados por el RAK College Of Medical Sciences, Ras Al Khaimah, UAE, en diciembre de 2019.

El resumen del resultado de estos experimentos se presenta en términos del período de epitelización del ungüento de mupirocina frente al producto de referencia (T-Bact) en la tabla que sigue.

Tabla 3: Período de epitelización después de la escisión y el tratamiento de heridas por quemaduras:

Descripción detallada	Control (días)	Producto de referencia (pomada T-Bact de GSK) (días)	Ungüento de mupirocina de la presente invención (días)	Observaciones
Herida por escisión	19,12±0,95	17,57±0,92	16±1,15	
Herida por quemadura	22,15±0,25	21,50±0,73	19,25±1,19	

El estudio de eficacia preclínica realizado en modelos animales para heridas por escisión, heridas por quemaduras y heridas infectadas revela que la velocidad de cicatrización del producto de la presente invención es superior en comparación con el producto de referencia ensayado.

La velocidad de epitelización revela una curación más rápida para el ungüento de mupirocina de la presente invención como se observa en la tabla anterior, la curación con el grupo tratado con ungüento de mupirocina se ha curado más rápido que el producto de control y también el T-back de GSK. La contracción de la herida por quemadura el día 16 fue significativamente mayor al 79% para la presente invención y sólo del 67% para el T-back de GSK, mientras que el grupo control no tratado produjo sólo el 40% de la contracción de la herida.

Se realizó un estudio separado del modelo de herida infectada y los resultados concluyen que el día 12 la medición de contracción de la herida observada para el ungüento de mupirocina fue del 75,2 % y para el producto de

referencia fue del 69 % solamente.

5 La importancia en la reducción de la velocidad de cicatrización de heridas por quemadura se atribuye a la presencia de quitosano y colágeno en la presente invención. El quitosano y el colágeno en combinación con la mupirocina activa han dado como resultado el efecto sinérgico de la cicatrización de heridas que no está pronunciado en el producto de referencia que no tiene quitosano ni colágeno.

10 Además, el estudio de cultivo bacteriano con el modelo de herida infectada no mostró una formación de colonias microbianas significativa en el sitio de la herida al final del estudio en comparación con el producto de referencia. Esto indica que la presencia tanto de quitosano como de colágeno no ha impedido la propiedad inherente antibacteriana de la mupirocina activa en el producto de la presente invención.

15 La evaluación histopatológica y hematológica adicional revela que el producto de la presente invención ha producido más tejidos de granulación durante la cicatrización facilitando de este modo la contracción de la herida. Los parámetros hematológicos evaluados han indicado que los parámetros son comparables a la piel normal. Las observaciones anteriores sin ambigüedad retrato de eficacia superior de nuestra invención actual.

20 La actividad de mupirocina junto con quitosano y colágeno produce un efecto sinérgico sobre la piel afectada asegurando una reducción considerable en el período de tratamiento. El quitosano y el colágeno en la composición facilitan que la piel se fije en su forma natural. El sinergismo que se encuentra en la composición actual no se encuentra en ninguno de los productos comerciales disponibles actualmente en el mercado. Estas afirmaciones se establecieron a través de los resultados obtenidos del estudio de modelos animales realizado en ratas para la curación de heridas por quemaduras, heridas por escisión y modelos de heridas infectadas.

25 Estabilidad de la formulación

Datos de estabilidad comparativos

30 Reivindicación de producto: mupirocina 2% p/p (20 mg en 1 g)  
Condición - 25 °C / 60 % de HR (Directriz de estabilidad en tiempo real según ICH - Q1A(R2))

	Contenido del ensayo (indicado en %)						Observaciones
	Inicial	1º mes	2º mes	6º mes	12º mes	15º mes	% de reducción en contenido del ensayo inicial
Producto comercializado	107,40 %	105,47 %	103,26 %	100,47 %	98,45 %	95,24 %	12,16 %
Invención actual	106,75 %	105,07 %	104,51 %	104,39 %	104,05 %	101,2 %	5,55 %

\* La vida útil del producto en el mercado indicada en el envase del producto era de 12 meses, sin embargo, los estudios de estabilidad se mantuvieron durante 15 meses para el análisis comparativo.

35 El estudio de estabilidad revela que el producto de la presente invención cuando se estudia mediante las directrices de estabilidad de ICH es más estable que el producto comercializado sometido a prueba. El producto comercializado ha mostrado una disminución del contenido a aproximadamente el 12 % y mientras que el producto de la presente invención mostró solo un 5,6 % de reducción en el contenido activo de mupirocina, cuya disminución es solo la mitad del producto comercializado. El API mupirocina es el mismo, confirmando la misma especificación que la formulación actual ha estabilizado la molécula relativamente mucho mejor que el producto innovador en el mercado. Esto asegura que la terapia con la molécula de API proporciona un tratamiento superior en comparación con el producto en el mercado.

45 Es evidente a partir de los datos anteriores que la estabilidad del producto de la invención es superior al del producto comercializado.

50 si bien la descripción anterior contiene mucha especificidad, estas no deben interpretarse como una limitación en el alcance de la invención, sino más bien como una ejemplificación de las realizaciones preferidas de la misma. Por consiguiente, el alcance de la invención no debe determinarse por las realizaciones ilustradas, sino por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para infecciones bacterianas y curación de heridas, caracterizada por que la formulación comprende los siguientes componentes:

- un agente antibiótico tópico farmacéuticamente activo;
- un biopolímero;
- colágeno hidrolizado de tipo I;
- una base de ungüento;

en la que todos los componentes se mezclan homogéneamente para formar un ungüento con un valor de pH de entre 6,8 y 7,2,

en la que el agente antibiótico tópico farmacéuticamente activo es mupirocina presente en una cantidad de entre el 0,1% (p/p) y el 5% (p/p), preferiblemente el 2% (p/p),

en la que el biopolímero es quitosano presente en una cantidad entre el 0,01% (p/p) y el 0,5% (p/p), preferiblemente el 0,05% (p/p),

y en la que el colágeno hidrolizado de tipo I está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 (p/p) y 0,5% (p/p), preferiblemente 0,05% (p/p).

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la base de ungüento comprende materiales cerosos, codisolventes, ácidos y agentes tamponantes, conservantes, antioxidantes, agentes quelantes, humectantes, agua en las siguientes proporciones:

- los materiales cerosos se seleccionan de un grupo que comprende polietilenglicoles (PEG) tales como PEG 400, PEG 500, PEG 1000, PEG 1200, PEG 1500, PEG 1800, PEG 2000, PEG 2200, PEG 3550 y PEG 4000 solos o en combinación y similares y presentes en una cantidad entre 5% (p/p) y 80% (p/p),

- los codisolventes se seleccionan de un grupo que comprende propilenglicol, hexilenglicol, PEG 200, 300, 400, 500 y presentes en una cantidad entre el 5% (p/p) y el 80% (p/p),

- ácidos tales como HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub> ácido láctico y similares y presentes en una cantidad entre 0,005% (p/p) y 1% (p/p),

- espesantes tales como copolímero de acrilamida / acriloldimetil taurato de sodio / isohexadecano y polisorbato 80 (nombre comercial - Sepinao P600), celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y similares solos o en combinación y presentes en una cantidad entre el 0,05% (p/p) y el 10% (p/p),

- los conservantes se seleccionan de un grupo que comprende metilparabeno, propilparabeno, clorocresol, sorbato de potasio, alcohol bencílico, fenoxietanol y similares y están presentes en una cantidad entre el 0,05% (p/p) y el 2,0% (p/p),

- los antioxidantes se seleccionan de un grupo que comprende hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y similares y están presentes en una cantidad entre el 0,05 % (p/p) y el 5 % (p/p),

- los agentes quelantes se seleccionan de un grupo que comprende EDTA disódico y similares y presentes en una cantidad entre 0,05% (p/p) y 1% (p/p).

3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que el quitosano tiene un grado de desacetilación no inferior al 70 %, más preferiblemente no inferior al 80 %.

4. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 3, en la que el quitosano tiene un nivel de endotoxina bacteriana de 100 UI/g.

5. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 4, en la que el quitosano tiene un peso molecular en el intervalo entre 250.000 Da y 600.000 Da.