

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 054 097**

(21) Número de solicitud: 202430587

(51) Int. Cl.:

<b>A61K 31/202</b>	(2006.01)
<b>A01N 31/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 31/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 31/02</b>	(2006.01)
<b>A61J 1/00</b>	(2013.01)
<b>A61M 37/00</b>	(2006.01)

(12)

## SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación:

**11.07.2024**

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

**29.01.2026**

(71) Solicitantes:

**FUNDAC. FOMENTO DE INVEST. SANITARIA Y BIOMÉDICA COM. VALENCIANA (FISABIO) (64,00%)**  
Avda. de Cataluña, 21  
46020 Valencia (Valencia) ES y  
**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE (36,00%)**

(72) Inventor/es:

**BELLÓN LÓPEZ DE ANTÓN BUENO, Marta;**  
**ARMAÑANZAS RUIZ, Laura Irene y**  
**LACUEVA GÓMEZ, Francisco Javier**

(74) Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

(54) Título: **COMPOSICIÓN ANTIMICROBIANA DE ÁCIDOS GRASOS POLINSATURADOS**

(57) Resumen:

Composición antimicrobiana de ácidos grasos polinsaturados.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la combinación de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI). Asimismo, la presente invención se refiere al uso de dicha composición como agente antimicrobiano para el tratamiento y prevención de una infección por agentes patógenos involucrados en la infección de sitio quirúrgico incisional (ISQ) y a un dispositivo médico que comprende dicha composición.

## DESCRIPCIÓN

Composición antimicrobiana de ácidos grasos polinsaturados

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la combinación de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI). Asimismo, la presente invención se refiere al uso de dicha composición como agente antimicrobiano para el tratamiento y prevención de una infección por agentes patógenos involucrados en la infección de sitio quirúrgico incisional (ISQI) y a un dispositivo médico que comprende dicha  
10 composición.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN.**

Actualmente, los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) se encuentran formando parte  
15 de múltiples complementos alimenticios y diferentes productos sanitarios como suturas, catéteres, prótesis, o pomadas desempeñando un efecto en el control de la infección (ver Maicas VT, Rochina IJ. Linoleic acid emulsion on the peri-lesion skin of venal ulcers. Action and cicatrizing effect. Corpus study. Rev Enferm. 2008; 31(4): 26-32; Bowler PG, Jones SA, Walker M, Parsons D. Microbicidal properties of a silver containing hydrofiber.  
20 Dressing against a variety of burn wound pathogens. J Burn Care Rehabil. 2004; 25:192-6; López A, García F, Jareño P, García J, García N. Hyperoxygenated fatty acids effectiveness in the prevention of the pressure ulcers. Gerokomos 2007; 18 (4): 197-201; Elkhyat A, MacMary S, Degouy A. Évaluation biométrologique des effets de l'huile hyperoxygénée SANYRENE sur la peau. Journal des Paies et Cicatrisations 2003 ;7:  
25 115-181 ; Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern. J Antimicrob Chemoter. 2007; 59(4): 587-590; Sanders D, Lambie J, Bond P, Moate R, Steer JA. An in vitro study assessing the effect of mesh morphology and suture fixation on bacterial adherence. Hernia. 2013;17(6):779-789; Lai NM, Chaiyakunapruk N, Lai NA, et al. Catheter impregnation,  
30 coating or bonding for reducing central venous catheter-related infection in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 3; y Fernández-Gutiérrez M, Olivares E, Pascual G, et al. Low-density polypropylene meshes coated with resorbable and biocompatible hydrophilic polymers as controlled release agents of antibiotics. Acta Biomater. 2013; 9(4):6006-6018). En los últimos años, los AGPI han demostrado efectos beneficiosos a  
35 nivel tópico mediante su aplicación en pacientes con úlceras de evolución tórpida y de difícil cicatrización (Seth N, Chopra D, Lev-Tov H. Fish skin grafts with omega-3 for

- treatment of chronic wounds: Exploring the role of omega-3 fatty acids in wound healing and A review of clinical healing outcomes. *Surg Technol Int.* 2022; 40:38–46.), así como revestimiento de prótesis en contacto directo con vísceras abdominales (Armañanzas L, Ruiz-Tovar J, Arroyo A, et al. Prophylactic mesh vs suture in the closure of the umbilical 5 trocar site after laparoscopic cholecystectomy in high-risk patients for incisional hernia. A randomized clinical trial. *J Am Coll Surg.* 2014; 218(5):960-968) entre otros, y efectos beneficiosos a nivel sistémico disminuyendo la respuesta inflamatoria en pacientes críticos con enfermedades cardiovascular, renal crónica, sepsis, politraumatizados y con pancreatitis aguda (Tortosa-Caparrós E, Navas-Carrillo D, Marín F, Orenes-Piñero E.
- 10 Anti-inflammatory effects of omega 3 and omega 6 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease and metabolic syndrome. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017; 57(16):3421–9; Minar E, Schillinger M. Innovative technologies for SFA occlusions: drug coated balloons in SFA lesions. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2012; 53(4): 481-486; Hung AM, Booker C, Ellis CD, Siew ED, Graves AJ, Shintani A, Abumrad NN, Himmelfarb J,
- 15 Tkizler TA. Omega-3 fatty acids inhibit the up-regulation of endothelial chemokines in maintenance hemodialysis patients. 2014; 28; y Wang C, Han D, Feng X, Wu J. Omega-3 fatty acid supplementation is associated with favorable outcomes in patients with sepsis: an updated meta-analysis. *J Int Med Res.* 2020;48(12)).
- 20 Entre la gran variedad de actividades biológicas de los AGPI se encuentra la capacidad bactericida o bacteriostática sobre el crecimiento de microorganismos (Desbois, A.P, Lawlor K.C. Antibacterial activity of long-chain polyunsaturated fatty acids against *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. *Mar Drugs.* 2013; 11(11): 4544–4557; Mil-Homens D, Bernardes N & Fialho A. The antibacterial properties of 25 docosahexaenoic omega-3 fatty acid against the cystic fibrosis multiresistant pathogen *Burkholderia cenocepacia*. *FEMS Microbiol Lett.* 2011; 1-9; y Shin SY, Bajpai VK, Kim HR & Kang SC. Antibacterial activity of bioconverted eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) against foodborne pathogenic bacteria. *Int J Food Microbiol.* 2007; 113: 233-236). De este modo, su amplio espectro de actividad, su modo 30 de acción no específico y su seguridad los hace atractivos como agentes antimicrobianos para diversas aplicaciones médicas, fundamentalmente cuando el uso de antibióticos convencionales es indeseable o no tolerado. La búsqueda de nuevos productos antimicrobianos ha aumentado en los últimos años debido al aumento de resistencias antibióticas actuales y la utilización de productos naturales como son los 35 AGPI merecen una especial valoración.

Por otro lado, es conocido que los AGPI tienen una potencial función bactericida o bacteriostática (Das, U. N. (2018). Arachidonic acid and other unsaturated fatty acids and some of their metabolites function as endogenous antimicrobial molecules: A review. *J Adv Res* 2018; 11: 57-66; y Chanda, W., Joseph, T. P., Guo, X. F., Wang, W. 5 Liu, M., Vuai, M. S., Zhong, M. T. (2018). Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids against microbial pathogens. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2018; 19(4): 253-262).

Por tanto, sería deseable disponer de una composición de ácidos grasos poliinsaturados capaz de mejorar las propiedades de los ácidos grasos frente a microorganismos que 10 producen de forma más frecuente ISQ y que, además esté constituida por elementos naturales, que carecen de efectos secundarios descritos, evitando o minimizando la toxicidad de los productos utilizados en la actualidad.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

15

La presente invención se refiere a una composición que comprende dos o más ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), particularmente donde los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) se seleccionan de ácido docosahexanoico (DHA), ácido gamma-linolénico (GLA) y ácido eicosapentanoico (EPA).

20

Asimismo, la presente invención se refiere a dicha composición para su uso en el tratamiento y prevención de una infección microbiana de sitio quirúrgico incisional (ISQI), particularmente donde la infección microbiana está causada por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (gérmenes Gram positivos) y *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* (gérmenes Gram negativos). 25

Finalmente, la invención se refiere a un dispositivo médico que comprende dicha composición.

30

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende una mezcla de dos o más ácidos grasos poliinsaturados.

En otra realización la invención se refiere a la composición definida anteriormente, donde los ácidos grasos poliinsaturados se seleccionan de ácido docosahexanoico 35 (DHA), ácido gamma-linolénico (GLA), ácido eicosapentanoico (EPA) y sus mezclas.

En otra realización la invención se refiere a la composición definida anteriormente, donde los ácidos grasos poliinsaturados se seleccionan de ácido docosahexanoico (DHA), ácido gamma-linolénico (GLA) y ácido eicosapentaenoico (EPA).

- 5 En otra realización la invención se refiere a la composición definida anteriormente, donde la composición comprende:  
ácido docosahexanoico (DHA),  
ácido gamma-linolénico (GLA); y  
ácido eicosapentaenoico (EPA).

10

En otra realización la invención se refiere a la composición definida anteriormente, donde la composición comprende:

entre 6,1% y 7,1% de ácido docosahexanoico (DHA),  
entre 10,1% y 11,0% de ácido gamma-linolénico (GLA); y

- 15 entre 81,8% y 83,8% de ácido eicosapentanoico (EPA),  
donde los porcentajes se refieren al peso de los ácidos grasos poliinsaturados totales.

En otra realización la invención se refiere a la composición definida anteriormente, donde la composición comprende:

- 20 6,6 % en peso de ácido docosahexanoico (DHA)  
10,6 % en peso de ácido gamma-linolénico (GLA); y  
82,8 % en peso de ácido eicosapentanoico (EPA),  
donde los porcentajes se refieren al peso de los ácidos grasos poliinsaturados totales.

- 25 En otra realización la invención se refiere a la composición definida anteriormente, que además comprende suero salino fisiológico.

En otra realización la invención se refiere a la composición definida anteriormente, que además comprende un disolvente orgánico.

30

En otra realización la invención se refiere a la composición definida anteriormente, donde el disolvente orgánico se selecciona de etanol, metanol y/o mezclas de los mismos, y más preferiblemente donde el disolvente orgánico es etanol.

- 35 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende

la composición definida anteriormente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a la composición definida anteriormente o a una composición farmacéutica de la misma, para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere a la composición definida anteriormente o a una composición farmacéutica de la misma, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una infección microbiana, y preferiblemente donde la infección microbiana tiene lugar 10 en el sitio quirúrgico incisional.

En otra realización la invención se refiere a la composición para el uso definido anteriormente, donde la infección microbiana está causada por uno o más patógenos seleccionados de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* 15 y *Klebsiella pneumoniae*.

Otro aspecto de la invención se refiere a un producto sanitario que comprende la composición definida anteriormente o una composición farmacéutica de la misma.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a un dispositivo que comprende:  
- un vial preparado en condiciones de esterilidad que contiene la composición definida anteriormente o una composición farmacéutica de la misma; y  
- un aplicador estéril integrado al vial para la aplicación tópica de la composición.

25 En otra realización la invención se refiere al dispositivo definido anteriormente, donde el vial tiene un volumen de entre 8 y 12 ml.

En otra realización la invención se refiere al dispositivo definido anteriormente, donde el vial tiene un volumen de 10 ml.

30 En otra realización la invención se refiere al dispositivo definido anteriormente, donde la composición de la invención se encuentra en una concentración de entre el 10% y el 30% v/v respecto al volumen total del vial.

35 En otra realización la invención se refiere al dispositivo definido anteriormente, donde la

composición de la invención se encuentra en una concentración del 20% v/v respecto al volumen total del vial.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la composición definida anteriormente

5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una infección microbiana, preferiblemente donde la infección microbiana tiene lugar en el sitio quirúrgico incisional, y más preferiblemente donde la infección microbiana está causada por uno o más patógenos seleccionados de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

10

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de una infección microbiana, preferiblemente donde la infección microbiana tiene lugar en el sitio quirúrgico incisional, y más preferiblemente donde la infección microbiana está causada por uno o más patógenos seleccionados de *Staphylococcus aureus*,

15 *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, en un sujeto que lo necesite, especialmente en humanos, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de la composición definida anteriormente.

20 A lo largo de la presente descripción, el término “tratamiento” se refiere a eliminar, reducir o disminuir la causa o efectos de una enfermedad. Para los propósitos de esta invención, tratamiento incluye, aunque sin quedar limitados a los mismos, aliviar, disminuir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad; reducir del grado de enfermedad, estabilizar (es decir, no empeorar) el estado de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, aliviar o mejorar el estado de la enfermedad

25 y remitir (ya sea total o parcial).

Tal como se utiliza en la presente invención, el término “prevención” se refiere a prevenir la aparición de la enfermedad que se presente en un paciente que está predispuesto o tiene factores de riesgo, pero que todavía no presenta síntomas de la enfermedad.

30 Prevención también incluye prevenir la reaparición de una enfermedad en un sujeto que previamente ha padecido dicha enfermedad.

35 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con

los demás ingredientes de la composición y de no ser perjudiciales para quién tome dicha composición.

La composición de la presente invención es administrada una vez finalizado el acto 5 quirúrgico, aplicando el contenido total del vial sobre la herida quirúrgica. La vía de administración de la presente composición es únicamente por vía tópica.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes 10 no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los 15 siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

## 15 EJEMPLOS

A continuación, se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

20 **Ejemplo 1: Estudio experimental *in vitro* para la evaluación de la eficacia antimicrobiana de tres AGPI frente a patógenos.**

Para este estudio se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los ácidos 25 grasos (ácido docosahexanoico (DHA), el ácido linolénico (GLA) y el ácido eicosapentanoico (EPA), frente a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

Los resultados mostraron la acción bactericida (DHA  $\mu\text{g/ml}$ ) frente a gérmenes Gram 30 positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) mientras que en gérmenes Gram negativos (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) las cadenas de AGPI desempeñaban un efecto bacteriostático. Adicionalmente, se detectaron interacciones sinérgicas entre los tres AGPI, consiguiendo un efecto antimicrobiano a dosis menores, frente a gérmenes Gram positivos y negativos.

Los ácidos grasos DHA, GLA y EPA mostraron un efecto bactericida frente 35 microorganismos Gram positivos, desarrollando una acción bacteriostática frente a

microorganismos Gram negativos. El DHA fue el compuesto más eficaz, con efecto antimicrobiano a dosis menores. Asimismo, la acción sinérgica de las cadenas de ácidos grasos permitió la disminución de sus dosis consiguiendo el mismo efecto antimicrobiano.

5

**Ejemplo 2: Estudio experimental in vitro para la evaluación del efecto bactericida/bacteriostático de AGPI sobre los microorganismos que ocasionan de forma más frecuente ISQ.**

10 Se realizó un estudio experimental in vitro para la evaluación del efecto bactericida/bacteriostático de los tres AGPI (DHA, GLA y EPA) sobre los microorganismos *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, que ocasionan de forma más frecuente ISQ.

15 El compuesto inicial empleado en el primer ensayo se obtuvo a través del Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario de Elche y consistía en una mezcla de tres diferentes AGPI, los cuales presentaban una concentración respecto al total del producto de un 33%.

20 Posteriormente, en el resto de los ensayos, se emplearon las cadenas de los tres AGPI seleccionados purificadas e individualizadas al 100%, y se obtuvieron asimismo a través del Servicio de Microbiología del hospital.

### **2.1) Preparación de colonias de microorganismos y antibiogramas**

Se prepararon diversos medios de cultivo Agar sangre en una campana de flujo laminar y se sembraron los microorganismos que causan más frecuentemente ISQ en el centro de las placas de Petri por separado, favoreciendo así su crecimiento.

25 Al séptimo día se cortaron discos de 5 mm de los bordes de las colonias sembradas en cada una de las placas de Petri. A continuación, se realizó un ensayo de turbidez introduciendo las colonias de los microorganismos en suero salino fisiológico, comparándolo con otro tubo estéril de suero salino fisiológico únicamente.

30 La densidad del primer tubo debía presentar valores entre 0,5 McFarland de turbidez, confirmando así la presencia de una concentración óptima de microorganismos para realizar los ensayos de sensibilidad frente a los AGPI de manera estandarizada.

Posteriormente se obtuvo la solución madre, compuesta por medio Muellen Hinton (2ml) y las colonias de la microorganismos obtenidas tras el ensayo de turbidez.

Se realizaron los antibiogramas donde se adicionaron 2 $\mu$ l de la solución madre únicamente en el pocillo doce del antibiograma y 1  $\mu$ l de Agar Muellen Hinton en el resto 5 de los pocillos.

Se hicieron diluciones seriadas de la solución madre, con un factor de dilución 1:2 en concentraciones de entre 20% hasta 50%, desde los pocillos 2 al 12. Se incluyó además un control (pocillo 1) donde solo había medio de cultivo sin AGPI, de forma que se añadieron dosis crecientes de los AGPI tras el pocillo o muestra control (sin AGPI) hasta 10 el último pocillo (con la máxima concentración de AGPI).

El cálculo del volumen inicial se realizó mediante la fórmula  $[ ]i \times Vi = [ ]f \times Vf$ , donde  $Vi$  es volumen inicial y  $Vf$  es volumen final para determinar y obtener las concentraciones crecientes de los AGPI. Posteriormente se cubrió el antibiograma y se incubaron las placas a una temperatura de 37º C durante 18 horas. Este procedimiento se realizó 15 antes de cada uno de los ensayos del estudio, variando las dosis y composición de los AGPI en función del tipo de ensayo realizado.

## 2.2) Ensayos *in vitro*

Se realizaron de forma consecutiva 4 ensayos *in vitro*, con el objetivo de estudiar las propiedades antimicrobianas de los AGPI y la dosis necesaria. La dilución inicial de los 20 AGPI se realizó con etanol. Con el objetivo de descartar el posible sesgo de confusión por la acción inhibitoria del etanol. se realizó una prueba control mediante el cultivo de los microorganismos estudiados por separado en etanol, comprobando su crecimiento en el medio de cultivo. La concentración mínima inhibitoria (CMI) se definió como la concentración más baja de AGPI que inhibe el crecimiento bacteriano tras la incubación.

25 Se define bactericida como aquellas sustancias que destruyen de forma directa la vida de las bacterias. Dicha acción bactericida se objetivó en el ensayo al observar la ausencia de crecimiento bacteriano en uno de los pocillos del antibiograma debido a la acción de los AGPI. Para confirmar dicho hallazgo, en los gérmenes Gram positivo, se realizó un cultivo del pocillo correspondiente con CMI bactericida en un medio sólido 30 (cultivo a 37ºC durante 24 horas), confirmando la destrucción del microorganismo. (*Tabla 1.*).

Se define bacteriostático como aquellas sustancias que anulan la reproducción de las bacterias, es decir imposibilitan su proliferación al interrumpir su crecimiento. Dicha acción bacteriostática se objetivó en el ensayo al observar la ausencia de proliferación bacteriana en uno de los pocillos del antibiograma debido a la acción de los AGPI. Para 5 confirmar dicho hallazgo, en los gérmenes Gram negativos, se realizó un cultivo del pocillo correspondiente con CMI bacteriostática en un medio sólido (cultivo a 37°C durante 24 horas), confirmando la inhibición del crecimiento y con ello su efecto bacteriostático. (Tabla 1).

CONCENTRACION CRECIENTE DE AGPI									
G+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
G-	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+/-

Tabla 1: *Antibiograma para comprobar efecto bacteriostático y bactericida.*

10 El *primer ensayo* se hizo de forma exploratoria para observar inicialmente el comportamiento biológico de los AGPI, frente a aquellos microorganismos que causan de forma más frecuente ISQ. Se hicieron diluciones seriadas de la solución madre con un factor de dilución 1:2 en concentraciones de entre 20% hasta 50%, desde los pocillos 2 al 12. Se incluyó además un control (pocillo 1) donde solo había medio de cultivo sin 15 AGPI. Posteriormente se añadieron dosis crecientes de los AGPI tras el pocillo control hasta el último pocillo (pocillo número 12).

20 El *segundo ensayo* consistió en valorar el comportamiento antimicrobiano con los AGPI de forma individual, una vez corroborado el potencial antimicrobiano de los AGPI. Se realizó diluciones seriadas de la solución madre con un factor de dilución 1:2 en concentraciones de entre 20% hasta 50%, desde los pocillos 2 al 12. Se añadieron los AGPI individualizados con concentraciones crecientes tras el pocillo control (sin AGPI) hasta el último pocillo (número 12), de forma similar al estudio previo con la distinción de la utilización de cadenas de AGPI de forma individual.

25 En los antibiogramas realizados en el segundo ensayo se observó las diferentes cadenas de AGPI individualizadas y organizadas por filas frente a los microorganismos Gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*), observando las CMI de los AGPI frente al microorganismo a estudio. Se objetivó el crecimiento del microorganismo Gram positivo hasta un determinado pocillo donde el AGPI había

llevado a cabo su efecto bactericida (CMI) y donde ya no se observaba el crecimiento del mismo (desaparición de punto central blanco).

El mismo procedimiento se realizó con los gérmenes Gram negativos, objetivando una inhibición del microorganismo por lo que el punto central blanco no desapareció, pero

5 mantuvo su tamaño.

A continuación, se realizó el tercer ensayo en base a los resultados obtenidos

previamente (CMI bactericida para los Gram positivos con cada uno de los AGPI). Para

ello se escogió la dosis bactericida del AGPI más potente (DHA) y la se fijó. Se realizó antibiogramas con los ácidos grasos combinados (DHA+EPA y DHA+GLA) para obtener

10 la CMI de los dos ácidos grasos combinados, valorando así una posible acción sinérgica y bactericida/bacteriostática derivada de su combinación.

En los antibiogramas del tercer ensayo se observó las diferentes cadenas de AGPI combinadas en parejas y organizadas por filas frente a los microorganismos Gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*) y Gram negativos

15 (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*). Se observó el crecimiento del microorganismo Gram positivo hasta un determinado pocillo donde la combinación de AGPI habían llevado a cabo su efecto bactericida (CMI) y donde ya no se observaba el crecimiento del mismo.

El mismo procedimiento se realizó con los gérmenes Gram negativos, objetivando una

20 inhibición del microorganismo por lo que el punto central blanco no desapareció, pero mantuvo su tamaño.

Una vez obtenidas las CMI de los AGPI (combinados por parejas) para cada microorganismo, se realizó un cuarto ensayo, donde se realizó una combinación de los tres AGPI en base a los resultados obtenidos previamente (CMI

25 bactericida/bacteriostática con los AGPI combinados en parejas).

Para ello se escogió la dosis bactericida de la combinación de AGPI más potente (DHA+EPA) y se fijó. Se realizó antibiogramas con los ácidos grasos combinados

(DHA+EPA+GLA) para obtener la CMI de los tres ácidos grasos combinados.

Obteniendo un compuesto final que permitió disminuir aún más sus dosis previas. Dicho

30 producto final fue aprobado como producto sanitario por la AEMPS y denominado con el nombre de PrevOmega.

### **2.3) Comportamiento biológico de los AGPI frente a microorganismos causantes de ISQ.**

En el tercer ensayo, se realizó antibiogramas con los AGPI combinados por parejas frente a los microorganismos que ocasionan ISQ de forma más frecuente. Se fijó la dosis 5 del DHA, que fue el AGPI más potente en el ensayo previo, y se combinó con el EPA y GLA a menores dosis que en el ensayo previo. De esta forma se obtuvo aquellas CMI con efecto bactericida del AGPI 2 y del AGPI 3 tras su combinación con DHA frente a microorganismos Gram positivos.

10 Frente a los gérmenes Gram negativos los AGPI ensayados no presentaron efecto bactericida, pero se obtuvo dosis con efecto bacteriostático. Las dosis utilizadas en este ensayo por parejas fueron menores que las que se utilizaron en el ensayo previo con los AGPI por separado.

15 En los estudios, frente a gérmenes Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) se obtuvo una CMI con efecto bactericida, mientras que en gérmenes Gram negativos (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) los AGPI desempeñaron un efecto bacteriostático. Adicionalmente, se detectaron interacciones 20 sinérgicas entre los tres AGPI, obteniendo gracias a éste un efecto tanto bactericida (frente a gérmenes Gram positivos) como bacteriostático (para Gram negativos) una composición con dosis menores de AGPI, definiendo así la dosis mínima necesaria para alcanzar dicho efecto.

El producto final fue aprobado como producto sanitario por la AEMPS y denominado con el nombre de PrevOmega.

#### **Ejemplo 3: Ensayo clínico.**

Se realizó un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego, que evaluó el desarrollo de 25 ISQ en pacientes de riesgo intervenidos por colelitiasis sintomática, realizando colecistectomía laparoscópica con colocación de prótesis umbilical y aplicación tópica de esta composición de ácidos grasos poliinsaturados a nivel de la herida quirúrgica versus no aplicación del mismo. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de ética del hospital y está registrado en la Base de Datos Europea de Ensayos Clínicos 30 con el Código EudraCT: 2018-002260-67. Se requirió la autorización de la Agencia Española del Medicamento y de Productos Sanitarios (AEMPS) obteniendo la

aprobación y autorización como producto sanitario con número de expediente 628/17/EC, con el nombre de PrevOmega.

- 5 El procedimiento quirúrgico consistió en la colocación de una prótesis circular de 6,4cm de diámetro (BARD Hernia Patch®) a nivel intraabdominal, tras la realización de la colecistectomía laparoscópica, administrando posteriormente la composición contenida en el vial opaco de 10 ml a nivel de la herida quirúrgica según la aleatorización. Se estandarizó su actuación durante un minuto previo al secado del exceso con compresa estéril. Finalmente se procedió al cierre cutáneo con agrafes.
- 10 La tasa de ISQ fue significativamente inferior en el grupo AGPI en comparación con el grupo no AGPI. Los análisis multivariantes mostraron que sólo el AGPI disminuyó significativamente la tasa de ISQ. De modo que la aplicación tópica de una solución de AGPI en el lugar del trocar umbilical tras una colecistectomía laparoscópica disminuyó la tasa de ISQ.

#### 15 Ejemplo 4: Composición y caracterización de la composición

Componen tes	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
DHA + EPA+ GLA	8 + 12,8 + 102,4	8 + 12,8 + 102,4	8 + 12,8 + 102,4	8 + 12,8 + 102,4

Tabla 2. CMI con conjunción de los 3 ácidos grasos poliinsaturados.

- 20 El proceso de preparación y manipulación del producto sanitario se realizó en sala limpia y bajo cabinas de flujo laminar horizontal, en condiciones de asepsia. El proceso de preparación se realizó con la colaboración del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Elche.

- 25 Bajo cabina de fujo laminar se procedió a la preparación de la composición de AGPI realizando los siguientes pasos:

- Partimos de 25 mg de ácido docosahexanoico (DHA), 10 mg de ácido eicosapentanoico (EPA) y 500 mg de ácido gamma-linolénico (GLA), donde cada uno de los AGPI está contenido en una ampolla.
- Abrir las tres ampollas y añadir en cada una de ellas 1 ml de etanol absoluto.

- A continuación, en un vial de 10 ml estéril añadir 1 ml de DHA y 9 ml de etanol obteniéndose una solución con una concentración de 2,5 mg de DHA.
  - repetir el paso anterior con un segundo vial de 10 ml estéril en el que se añade 1 ml de EPA y 9 ml de etanol obteniéndose una solución con una concentración de 1,0 mg
- 5 de EPA.
- repetir el paso anterior con un tercer vial de 10 ml estéril en el que se añade 1 ml de GLA y 9 ml de etanol obteniéndose una solución con una concentración de 50 mg de GLA.
  - A continuación, se cargan en un vial estéril de 100 ml, 0,32 ml de DHA, 1,28 ml de EPA
- 10 y 0,2 ml de GLA de las soluciones preparadas y se añaden 98,2 ml de suero fisiológico estéril. La composición de AGPI preparada contiene 8 $\mu$ g/ml de DHA, 12,8 $\mu$ g/ml de EPA y 100  $\mu$ g/ml de GLA y siendo la concentración total de AGPI en la composición de 120,8  $\mu$ g.
- 15 El producto sanitario es una solución estéril de la composición de ácidos grasos poliinsaturados diluida en un vial estéril de 10ml. Para ello se cargan 2 ml de la composición de AGPI en un vial de 10 ml estéril y se añaden 8 ml de suero fisiológico. La composición de un vial de 10 ml es de:
- 2 ml de la composición de los ácidos grasos poliinsaturados,
  - 8 ml cloruro de sodio al 0,9% (Suero salino fisiológico).

**Ejemplo 5: ensayos de eficacia que demuestran la sinergia de los AGPI.**

Una vez obtenidas las CMI de los AGPI (combinados por parejas) para cada microorganismo, se realizó un cuarto ensayo, donde se realizó una combinación de los 25 tres AGPI en base a los resultados obtenidos previamente (CMI bactericida/bacteriostática con los AGPI combinados en parejas).

Para ello se escogió la dosis bactericida de la combinación de AGPI más potente (DHA+EPA) y se fijó. Se realizó antibiogramas con los ácidos grasos combinados (DHA+EPA+GLA) para obtener la CMI de los tres ácidos grasos combinados.

30 Así se obtuvo una CMI bactericida de los tres AGPI frente a *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. Y, para los microorganismos Gram negativos (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) se obtuvieron concentraciones bacteriostáticas (tabla 2)

obteniendo un compuesto final que permitió disminuir aún más las dosis previas, confirmando su efecto de sinergia.

Así, con la combinación de los tres AGPI, se obtuvo el mismo efecto bactericida frente a Gram positivos y bacteriostático en Gram negativos, utilizando una dosis mucho menor  
5 de cada uno de los AGPI de forma individualizada. Se mostró así el efecto sinérgico derivado de la combinación de estos AGPI, permitiendo así determinar la menor dosis necesaria de cada uno de ellos para lograr el efecto deseado.

De esta forma, se estableció la composición final del producto empleado en estudios posteriores, que fue aprobada por la AEMPS como producto sanitario y denominado con  
10 el nombre de PrevOmega.

## REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende una mezcla de dos o más ácidos grasos poliinsaturados seleccionados de ácido docosahexanoico (DHA), ácido gamma-linolénico (GLA), ácido eicosapentanoico (EPA) y sus mezclas.  
5
2. La composición según la reivindicación 1, donde la composición comprende: entre 6,1% y 7,1% de ácido docosahexanoico (DHA), entre 10,1% y 11,0% de ácido gamma-linolénico (GLA); y entre 81,8% y 83,8% de ácido eicosapentanoico (EPA), donde los porcentajes se refieren al peso de los ácidos grasos poliinsaturados totales.  
10
3. Una composición farmacéutica que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.  
15
4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una composición farmacéutica de la misma, para su uso como medicamento.  
20
5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una composición farmacéutica de la misma, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una infección microbiana.  
25
6. La composición para el uso definido según la reivindicación 5, donde la infección microbiana tiene lugar en el sitio quirúrgico incisional.  
30
7. La composición para el uso definido según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, donde la infección microbiana está causada por uno o más patógenos seleccionados de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.  
35
8. Producto sanitario que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una composición farmacéutica de la misma.

9. Dispositivo que comprende:

- un vial preparado en condiciones de esterilidad que contiene la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una composición farmacéutica de la misma; y
- 5 - un aplicador estéril integrado al vial para la aplicación tópica de la composición.



②1 N.º solicitud: 202430587

②2 Fecha de presentación de la solicitud: 11.07.2024

③2 Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤1 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	66	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X		BELLÓN LÓPEZ DE ANTÓN BUENO MARTA <i>et al.</i> ; Topical use of hyperoxygenated fatty acids decreases surgical site infection in patients following laparoscopic cholecystectomy. A randomized controlled trial. International Journal of Surgery. ELSEVIER. Santini Luigi, Conzo Giovanni, Avenia Nicola, Docimo Giovanni, Amato Bruno, 09/02/2022, Vol. 99, ISSN 1743-9191, <DOI: 10.1016/j.ijsu.2022.106253>	1-9
X		US 2023404959 A1 (MARTINSEN BO) 21/12/2023; párrafos [0018], [0045], [0048], [0106], [0138], [0140], [0148], reivindicaciones 1-6, 33-35, 61, 66.	1-9
X		WO 8802221 A1 (KABIVITRUM AB) 07/04/1988, página 1, líneas 3-8; página 1, línea 30-página 2, línea 36; ejemplos 6;7.	1, 3, 4
X		OGAWA K. Clinical effect of enteral nutrition with eicosapentaenoic, docosahexaenoic, and gamma-linolenic acids for preventing bedsores after neurosurgery. Clinical Nutrition ESPEN. Elsevier Ltd., 01/12/2020, Vol. 40, Páginas 637, ISSN 2405-4577, <DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.09.695>	1-3, 8
X		ES 2134740 A1 (HERNANDEZ TUDELA BERNARDO) 01/10/1999; reivindicación 1.	1, 3, 4, 8
X		US 2007225370 A1 (OPHEIM JOAR) 27/09/2007; reivindicaciones.	1, 3, 4, 8
A		KR 20190140677 A (POHANG TECHNOPARK FOUND <i>et al.</i> ) 20/12/2019	
A		ANDREW DESBOIS <i>et al.</i> ; Antibacterial Activity of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids against Propionibacterium acnes and Staphylococcus aureus. Marine Drugs., 13/11/2013, Vol. 11, Nº 11, Páginas 4544-4557, <DOI: 10.3390/md11114544>	
A		OHTA S <i>et al.</i> ; ANTIBIOTIC ACTIVITY OF UNSATURATED FATTY ACIDS ON METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCCUS AUREUS. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry., 01/01/1993, Vol. 57, Nº 12, Páginas 2194/2195, ISSN 0916-8451	

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 27.05.2025	Examinador N. Vera Gutierrez	Página 1/2
--	---------------------------------	---------------

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K31/202** (2006.01)  
**A01N31/02** (2006.01)  
**A61P31/04** (2006.01)  
**A61P31/02** (2006.01)  
**A61J1/00** (2023.01)  
**A61M37/00** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A01N, A61P, A61J, A61M

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

AbS colección patentes, AbS colección literatura no patente, INVENES/LATIPAT