

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 196**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/02** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61P 1/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2006 E 06386019 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 1875918**

54 Título: **Nuevo uso de cloruro de amonio para la terapia de insuficiencia hepática total o parcial y necrosis**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.01.2014**

73 Titular/es:

**RAINBOW PHARMACEUTICAL SA (100.0%)  
231 VAL DES BONS MALADES  
2121 LUXEMBOURG, LU**

72 Inventor/es:

**KIASSOS, DIAMANTIS**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

**ES 2 440 196 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

Nuevo uso de cloruro de amonio para la terapia de insuficiencia hepática total o parcial y necrosis

La presente invención constituye el uso de cloruro de amonio en un procedimiento para el tratamiento farmacéutico de insuficiencia hepática y necrosis causadas por diversos agentes tóxicos e infecciones víricas.

5 Existen numerosas afecciones patológicas y tóxicas que conducen a una disfunción degenerativa del hígado. Entre estas, están hepatitis C (1/3 de las cirrosis hepáticas presentes por infección), hepatitis crónica B y D, hepatitis autoinmunitaria, esteatohepatitis no alcohólica, colangitis esclerosante, enfermedad de Wilson y carcinoma hepático.

10 Con respecto a las afecciones tóxicas, la más común y relevante es aquella que aparece debido al abuso de alcohol. Otras afecciones tóxicas son debidas a fármacos y agentes hepatotóxicos químicos que pueden conducir a necrosis hepática, tales como el veneno de ciertos hongos (*Amanita falloides*).

Cuando una gran parte del parénquima hepático se necrosa, la función hepática se reduce y puede conducir rápidamente a la muerte del paciente.

15 No existen actualmente tratamientos especiales capaces de resolver el problema de la necrosis hepática, y los pacientes que padecen estas enfermedades degenerativas tienen un pronóstico limitado con relación a la media de supervivencia.

El  $\text{NH}_4\text{Cl}$  es una sal inorgánica hidrosoluble que se usa para el tratamiento de alcalosis metabólica hipoclorémica. Se usa también con fines de diagnóstico. Se administra hasta un punto de concentración de 15 N y mediante el análisis isotópico del amoniaco y la urea de la orina del paciente, puede evaluarse la función hepática.

20 En la patente griega nº 1003980, el investigador describe el modo en que el  $\text{NH}_4\text{Cl}$  reduce los niveles de bilirrubina en pacientes con disfunciones hepáticas graves y encefalopatía hepática que están causadas por el aumento de los niveles de bilirrubina. Estos niveles pueden reducirse mediante el uso de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

25 Trabajando en un estudio experimental con ratas Wistar que padecían hepatitis aguda causada por el procedimiento conocido de administración de TAA, el investigador encontró que las muestras histológicas de hígado de las ratas a las que se había administrado  $\text{NH}_4\text{Cl}$  eran mucho mejores que las del tratamiento con placebo. Observó una regeneración parcial o completa del parénquima hepático. Además, observó una reducción de los niveles de  $\text{TNF-}\alpha$  (factor de necrosis tumoral), mientras que aumentaban los niveles de IL-6.

Los niveles de ácido hialurónico en pacientes con daño hepático de alto grado son altos, pero aparecían reducidos con respecto a las ratas Wistar. Además, aparecían mejorados factores bioquímicos adicionales.

30 El efecto secundario más común de la administración de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  es la oxidación metabólica, que es debida al aumento de cloruros y a la irritación de la mucosa gástrica. El primer efecto secundario puede afrontarse con la administración de la medicación durante 3 días y a un intervalo de 4 días. Este ciclo puede repetirse varias veces hasta la terminación del tratamiento (21 ciclos, que se ajustan al tiempo natural de regeneración del hígado después de una hepatectomía parcial en pacientes).

35 La irritación de la mucosa gástrica puede afrontarse con la inclusión de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en cápsulas o cubiertas resistentes a ácidos hidrosolubles.

La dosificación varía entre 2-5 g en forma de gránulos o microcápsulas con compuestos poliméricos para la protección del estómago.

40 Para tener una concentración sanguínea más constante de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  después de la administración, los comprimidos, cápsulas o gránulos pueden rellenarse con un polímero o puede prepararse la matriz de una forma farmacéutica con un excipiente que retarde la liberación del ingrediente activo en el lumen gastrointestinal.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Cloruro de amonio para su uso como medicamento que mejora o resuelve la insuficiencia hepática debida a la necrosis de células hepáticas en diversos grados, causada por diversas razones, en un esquema de tratamiento en el que se administra cloruro de amonio en una dosificación de entre 2 y 5 g al día durante 3 días con un intervalo de 4 días, durante un periodo de tiempo de 1-6 meses y de 3-4 meses para pacientes con necrosis parcial.
- 10 2. Cloruro de amonio para su uso según la reivindicación 1, en el que dicho medicamento de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  está en una forma farmacéutica que retarda la liberación del ingrediente activo en el lumen gastrointestinal, o en forma de comprimidos o cápsulas recubiertos con compuestos poliméricos para la protección del estómago, o en forma de gránulos o microcápsulas con compuestos poliméricos para la protección del estómago, o en una suspensión lista para usar.
3. Cloruro de amonio para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho cloruro de amonio está asociado a interferones y antivíricos para el tratamiento mejorado de hepatitis vírica.