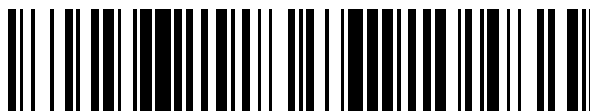


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 368**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61K 31/4172 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2010 E 10778003 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2433622**

54 Título: **Agente para la profilaxia y tratamiento de enfermedades infecciosas altamente patógenas**

30 Prioridad:

21.05.2009 RU 2009119263

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

10.06.2014

73 Titular/es:

"VALENTA-INTELLECT" LIMITED LIABILITY COMPANY (50.0%)

ul. Generala Dorokhova, 18-2

Moscow 119530, RU y

NEBOLSIN, VLADIMIR EVGENIEVICH (50.0%)

72 Inventor/es:

NEBOLSIN, VLADIMIR EVGENIEVICH;

ZHELTUKHINA, GALINA ALEXANDROVNA;

BORISEVICH, SERGEY VLADIMIROVICH;

LOGINOVA, SVETLANA YAKOVLEVNA y

CHUCHALIN, ALEXANDER GRIGORIEVICH

74 Agente/Representante:

SAMMUT LINARES , Rodrigo

ES 2 466 368 T3

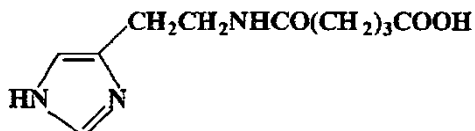
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Agente para la profilaxia y tratamiento de enfermedades infecciosas altamente patógenas

5 **Campo técnico**

La invención se refiere a la glutaril histamina (GH) de la fórmula (I)



10 o sales farmacéuticamente aceptables de la misma como un agente para el tratamiento y/o la profilaxia de enfermedades infecciosas altamente patógenas, tales como la gripe A altamente patógena, específicamente de los subtipos H5 y H7 (en lo sucesivo, gripe altamente patógena) y el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) causado por el coronavirus de genotipo IV y también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxia de estas enfermedades.

15 **Antecedentes de la técnica**

20 De acuerdo con el artículo 10.4 del Código sanitario para los animales terrestres, los virus de la gripe A altamente patógenos son aquellos aislados (cepas) de los mismos para los cuales el índice de patogenicidad intravenosa es mayor de 1,2 [Terrestrial Animal Health Code, 2008 http://www.oie.int/eng/hormes/mcode/en_chapitre_1.104.html].

25 Otro criterio para clasificar los aislados de las cepas del virus de la gripe A (por ejemplo, H5N1) como altamente patógenos es la dosis de este patógeno que destruye al 50% de los ratones blancos infectados por vía intranasal. Las cepas del virus de la gripe A altamente patógenas en ratones son aquellas que tienen DL₅₀ de menos de 5,5 log DIH₅₀ [Maines, T.R., Lu, X.H., Erb, S.M., et al., "Avian Influenza (H5N1) Viruses Isolated from Humans in Asia in 2004 Exhibit Increased Virulence in Mammals" // J. Virol., 2005, Vol. 79, No. 18, pp. 11788-11.800].

30 Las principales herramientas para la prevención y control de la virus epidémica (pandémica) son la quimioterapia, la quimioprofilaxia y la vacunación.

35 En vista de la imposibilidad de predecir la estructura antigénica de un futuro virus de la gripe A epidémico (pandémico), el diseño original de las vacunas eficaces para la gripe es difícil y, por consiguiente, es importante disponer del arsenal de agentes quimioterapéuticos para la profilaxia y tratamiento de enfermedades causadas por cepas de virus altamente patógenas.

40 Arbidol® es una de las medicaciones más frecuentes para el tratamiento y profilaxia de las infecciones virales específicamente la gripe. Sin embargo, en la administración oral, las pruebas in vivo para la prevención, la aparición y tratamiento (135 mg/kg de peso corporal en ratones blancos), la eficacia protectora de Arbidol® contra la cepa del virus de la gripe A (H5N1) altamente patógena es tan baja como del 25 y del 10%, respectivamente (véase las Tablas 2 y 3).

45 Este nivel de protección no cumple con los requisitos nacionales existentes para la eficacia de los quimioterapéuticos antivirales (que no debería ser menos de 30%).

[Руководство по

экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.

- М., 2005. - С. 541 (The Manual on Experimental (Preclinical) Study of Novel Pharmacological Agents, Moscow, 2005, p. 541)].

50 Los derivados de adamantano también son quimioterapéuticos bien conocidos, que se han usado en el tratamiento de la gripe estacional desde los años 60. Las cepas del virus de la gripe A (H5N1) altamente patógenas recientemente aisladas tenían una resistencia de alto nivel a los derivados de adamantano, concretamente a amantadina y rimantidina, por este motivo, estas medicaciones han perdido su papel terapéutico [Cheung, C.L., Rayner, J.M., Smith, G.J., et al., "Distribution of Amantadine-Resistant H5N1 Avian Influenza Variants in Asia" J. Infect. Dis., 2006, Vol. 193, pp. 1626-1629].

60 El inhibidor de la neuraminidasa oseltamivir es el agente más eficaz para el tratamiento de la gripe. Muchas cepas del virus de la gripe A subtipo H5N1 han adquirido recientemente resistencia a oseltamivir debido a la sustitución de un aminoácido en la neuraminidasa N1 (His274Tyr y N294S) [Hui-Ling, Y., Ilyshina, N.A., Salomon, R., et al. "Neuraminidase Inhibitor-Resistant Recombinant A/Vietnam/1203/04 (H5N1) Influenza Viruses Retain Their Replication Efficacy and Pathogenicity in vitro and vivo". J. Virol., 2007, Vol. 81, pp. 12418-12426; Le, Q.M., Kiso, M., Someya, K., et al. "Avian Flu: Isolation of Drug-Resistant H5N1 Virus," Nature, 2005, Vol. 437, p. 1108].

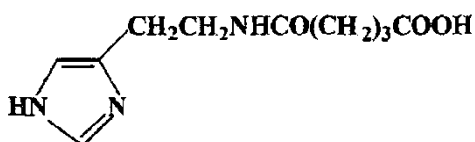
Por lo tanto, las medicaciones generalmente utilizadas contra las cepas del virus estacional han demostrado ser ineficaces contra las cepas altamente patógenas.

5 Una enfermedad viral más altamente patógena es el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), una nueva enfermedad aguda provocada por un coronavirus que está causada por el patógeno de genotipo IV y caracterizada por una mortalidad de hasta el 10% [Revised U.S. Surveillance Case Definition for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Update on SARS Cases, United States and Worldwide, December 2003, MMWR Wkly Rep., 2003, Vol. 52, No. 49, pp. 1202-1206].

10 Por consiguiente, existe una necesidad de desarrollar nuevos agentes para el tratamiento y la profilaxia de la gripe y del SRAG altamente patógenos. Los inventores han descubierto sorprendentemente que la glutaril histamina es útil como un agente de este tipo y esto ha tenido como resultado el desarrollo de la presente invención.

15 **Resumen de la invención**

La invención se refiere a un agente para el tratamiento y/o la profilaxia de enfermedades infecciosas altamente patógenas, tales como la gripe A altamente patógena, en particular los subtipos H5 y H7 (en lo sucesivo, gripe altamente patógena) y el síndrome respiratorio agudo grave causado por el coronavirus de genotipo IV, representando esta agente la glutaril histamina

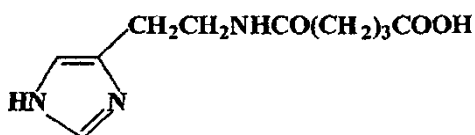


o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 Además, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y/o profilaxia de enfermedades infecciosas altamente patógenas, que comprende una cantidad eficaz de glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

30 **Descripción detallada de la invención**

El compuesto glutaril histamina (GH) de la fórmula

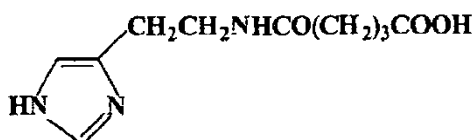


35 se describió por primera vez en el documento WO 99/01 103, enero de 14, 1999, donde su síntesis se divulgó y donde se descubrió que este compuesto tiene un amplio espectro de propiedades biológicas, incluyendo actividades antibacterianas y antivirales. La actividad antiviral de la glutaril histamina se estudió contra el virus de la encefalomiocarditis humana, el virus de la gripe A (estacional) y el virus VIH-1 (véase el documento 99/01103, Ejemplo 44). Hay que señalar que ni el virus VIH ni el virus de la encefalomiocarditis (picornavirus) son virus altamente patógenos [Terrestrial Animal Health Code, 2008 [http://www.oie.int/eng/hormes/mcode/en](http://www.oie.int/eng/hormes/mcode/en_chapitre_1.10.4.html)

40 [chapitre 1.10.4.html](http://www.oie.int/eng/hormes/mcode/en_chapitre_1.10.4.html)]. Los virus de la gripe estacional no están clasificados como virus altamente patógenos por la razón de que tienen un índice de patogenicidad intravenosa bajo (menos de 1,2).

45 Los inventores han descubierto inesperadamente que la glutaril histamina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma pueden usarse eficazmente para la profilaxia y/o tratamiento de enfermedades virales altamente patógenas, tales como la gripe A altamente patógena (en particular, los subtipos H5 y H7) y el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG).

50 Por lo tanto, la invención se refiere a un agente para el tratamiento y/o profilaxia de enfermedades infecciosas altamente patógenas, el cual representa la glutaril histamina de la fórmula

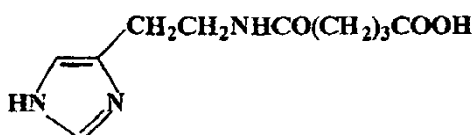


o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Más en particular, la invención se refiere a un agente para su uso en el tratamiento y/o profilaxia del virus de la gripe A altamente patógeno (en particular, los subtipos H5 y H7), representando este agente la glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 H5N1, H7N2, H7N7 y H9N2 son ejemplos particulares de subtipos del virus de la gripe A altamente patógenos para el tratamiento y/o la profilaxia de los cuales es útil la glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 En otra realización, la invención se refiere a un agente para su uso en el tratamiento y/o profilaxia del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) causado por el coronavirus del genotipo IV, representando este agente la glutaril histamina de la fórmula



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxia de enfermedades infecciosas altamente patógenas, que comprende una cantidad eficaz de glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como un principio activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 En una realización más de la invención, la composición farmacéutica está destinada al tratamiento y/o profilaxia del virus de la gripe A altamente patógena, en particular los subtipos H5 y H7, más particularmente, los subtipos H5N1, H7N2, H7N7 y H9N2. En aún otra realización más de la invención, la composición farmacéutica está destinada al tratamiento y/o profilaxia del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) causado por el coronavirus de genotipo IV.

Un paciente puede ser un mamífero o un pájaro. La glutaril histamina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma pueden administrarse individualmente o en la composición farmacéutica anteriormente descrita.

Además, la invención se refiere al uso de la glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el tratamiento y/o profilaxia de enfermedades infecciosas altamente patógenas, tales como la gripe tipo A altamente patógena, en particular los subtipos H5 y H7, más particularmente H5N1, H7N2, H7N7 y H9N2 y el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) causados por el coronavirus de genotipo IV.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la glutaril histamina de acuerdo con la invención pueden ser sales de la misma con metales alcalinos o alcalino-térreos, preferiblemente sales de sodio, potasio y litio.

La glutaril histamina o sales de la misma se administran en una cantidad eficaz para proporcionar el resultado terapéutico deseado.

La glutaril histamina o sales de la misma se pueden administrar a un paciente en dosis diarias de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del mamífero, preferiblemente en dosis de 0,3 a 30 mg/kg, una o más veces al día.

45 Debe tenerse en cuenta que una dosis particular para un paciente en particular dependerá de muchos factores, tales como la edad del paciente, peso corporal, sexo, estado de salud general y la dieta, la pauta y la vía de administración del agente y su tasa de excreción del cuerpo y de la gravedad de la enfermedad en el individuo en tratamiento.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden GH o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad eficaz para proporcionar el resultado deseado y se pueden preparar como formas farmacéuticas unitarias (por ejemplo, en formas sólidas, semisólidas o líquidas) que comprenden GH o una sal de la misma como un principio activo en una mezcla con un vehículo o un excipiente adecuado para la administración intramuscular, intravenosa, oral, sublingual, inhalación, intranasal, rectal, transdérmica y oral. El principio activo puede incluirse en la composición junto con vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables adecuados para la fabricación de soluciones, comprimidos, píldoras, cápsulas, grageas, supositorios, emulsiones, suspensiones, pomadas, geles, parches y cualquier otra forma farmacéutica.

60 Se pueden usar diversos excipientes, tales como glucosa, lactosa o sacarosa; manitol o sorbitol; derivados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrofosfato de calcio. Se pueden usar los siguientes aglutinantes: pasta de almidón (por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata), gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona. Si es necesario, se

pueden usar agentes disgregantes, tales como los almidones antes mencionados y carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar-agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

5 Se pueden usar aditivos opcionales, tales como agentes de control de fluidez y agentes lubricantes, tales como sílice, talco, ácido esteárico y sales de los mismos, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o propilenglicol.

También se pueden usar aditivos estabilizantes, espesantes, colorantes y fragancias.

10 La base de la pomada puede ser una base de pomada de hidrocarburos, tales como vaselina blanca y vaselina amarilla (Vaselinum album y Vaselinum flavum, respectivamente), aceite de vaselina (Oleum Vaselini) y pomada blanca y pomada líquida (Unguentum album y Unguentum flavum, respectivamente). Aditivos espesantes útiles son tales como parafina sólida y cera; bases de pomada absorbentes, tales como vaselina hidrófila (Vaselinum hydrophylicum), lanolina (Lanolinum) y la crema fría (Unguentum leniens); bases de pomada lavables, tales como
15 pomada hidrófila (Unguentum hydrophylum) y bases de pomadas hidrosolubles, tales como pomada de polietilenglicol (Unguentum Glycolis Polyaehtyleni); bases de bentonita y otros.

20 Como bases para geles, son útiles metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, oxipropilcelulosa, polietilenglicol u óxido de polietileno y carbopol.

Como bases para supositorios, son útiles bases insolubles en agua, tales como manteca de cacao; bases hidrosolubles o miscibles en agua, tales como bases de gelatina-glicerol o de óxido de polietileno y las bases de combinación (jabón-glicerina).

25 En la preparación de una forma farmacéutica unitaria, la cantidad de un principio activo usado en combinación con un vehículo puede variar dependiendo del receptor de la terapia y de la vía a través de la que se administra el agente terapéutico.

30 Por ejemplo, cuando la GH o una sal de la misma se utiliza en la forma de soluciones para inyección, el agente activo en esta solución está en una cantidad de 0,1 a 5%. Como diluyentes, se puede utilizar solución de cloruro sódico al 0,9%, agua destilada, solución de novocaína para inyectables, solución de Ringer, solución de glucosa y adyuvantes de solubilización específicos. Cuando la GH o una sal de la misma se administra en la forma de comprimidos o supositorios, su cantidad es de 10 a 300 mg por forma farmacéutica.

35 Las formas farmacéuticas de la invención se fabrican por procedimientos de rutina, tales como mezclado, granulación, fabricación de grageas, disolución y liofilización.

40 Es pertinente que las dosis en las que la GH o sales de la misma son biológicamente activas sean de un orden de magnitud menor que para los análogos de la técnica anterior con eficacias prácticamente iguales o superiores, no habiéndose observado efectos secundarios para la GH.

A continuación la invención se describirá de manera detallada por medio de ejemplos, que están destinados a ilustrar las realizaciones preferidas de la invención sin limitar en ningún modo el alcance de la misma.

45 Ejemplo 1

Estudio de toxicidad aguda de la glutaril histamina

50 La toxicidad aguda de la glutaril histamina se estudió en ratones machos blancos no lineales con un peso corporal de 28 a 30 g. Para la administración intragástrica, la DL₅₀ observada era superior a 10 000 mg/kg.

Ejemplo 2

Eficacia profiláctica y terapéutica de la glutaril histamina contra el virus de la gripe H5N1

55 La actividad antiviral de los medicamentos utilizados fue estudiada conforme a los requisitos enumerados en el manual correspondiente

[Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.

60 M., 2005. - С. 532-545 (The Manual on Experimental (Preclinical) Study of Novel Pharmacological Agents, Moscow, 2005, pp. 532-545)].

65 La eficacia profiláctica y terapéutica contra la cepa del virus de la gripe A/chicken/Kurgan/Russia/2/05 (H5N1) se determinó in vivo en ratones blancos con pesos corporales de 10 a 12 g. El agente infeccioso utilizado fue el líquido alantoideo de EPD (embriones de pollo en desarrollo) infectados, teniendo unos valores de actividad biológica de 6,5

log CPD₅₀/ml, 9,0 log DEL₅₀/ml y 5,0 log DL₅₀/ml.

La glutaril histamina se administró a ratones blancos por vía oral para la prevención de la ocurrencia y para el tratamiento.

5 La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos para la eficacia profiláctica del agente contra la gripe altamente patógena en ratones blancos que han sido infectados por vía intranasal con la cepa de la gripe A/chicken/Kurgan/Russia/02/05 (H5N1).

10 La Tabla 1 pone de manifiesto que el porcentaje de protección de la muerte con el uso del agente de la invención es por término medio 45,0%, proporcionando una clara evidencia de la eficacia profiláctica de la glutaril histamina.

Las Tablas 2 y 3 muestran los resultados obtenidos en el estudio de la eficacia de la GH en la prevención de la ocurrencia y usos terapéuticos, respectivamente.

15 Tabla 1

| Eficacia profiláctica de la GH contra la gripe inducida en ratones blancos infectados por vía intranasal con la cepa del virus de la gripe A/chicken/Kurgan/Russia/02/05 (H5N1) | | | | | | | |
|---|---|--------------|--------------------------------|---------|---|--|----------------------------------|
| Agente | Esquema de administración | Dosis, mg/kg | Número de animales en el grupo | Muertes | Eficacia protectora contra la muerte, % | Vida media de los animales del grupo, días | Aumento de la vida media Δ, días |
| Compuesto de la fórmula 1 (GH) | -120 h, -96 h -72 h, -48h -24 h, 1h | 5,0 | 20 | 11 | 45 | 10,9 | 2,7 |
| Control no tratado infectado | - | - | 20 | 20 | - | 8,2 | - |
| Control no infectado | - | - | 20 | 0 | - | 14 | - |

Tabla 2

| Eficacia de la GH en la prevención de la aparición de la gripe inducida en ratones blancos infectados por vía intranasal con la cepa del virus de la gripe A/chicken/Kurgan/Russia/02/05 (H5N1) | | | | | | |
|---|--|--------------|-----------------|---|--|----------------------------------|
| Agente | Esquema de administración | Dosis, mg/kg | Tasa de muertes | Eficacia protectora contra la muerte, % | Vida media de los animales del grupo, días | Aumento de la vida media Δ, días |
| Compuesto de la fórmula 1 (GH) | +1 h, +24 h +48 h, +72 h +96 h, +120 h | 5,0 | 12/20 | 40 | 10,0 | 1,8 |
| | | 15,0 | 12/20 | 40 | 11,0 | 2,4 |
| | | 135,0 | 15/20 | 25 | 8,0 | 1,4 |
| Arbidol® | 144 h | | | | | |
| Control no tratado infectado | - | - | 20/20 | - | 8,2 | - |
| Control no infectado | - | - | 0/20 | - | 14,0 | - |

Tabla 3

| Eficacia terapéutica de la GH contra la gripe inducida en ratones blancos infectados por vía intranasal con la cepa del virus de la gripe A/chicken/Kurgan/Russia/02/05 (H5N1) | | | | | | |
|--|--|--------------|-----------------|---|--|----------------------------------|
| Agente | Esquema de administración | Dosis, mg/kg | Tasa de muertes | Eficacia protectora contra la muerte, % | Vida media de los animales del grupo, días | Aumento de la vida media Δ, días |
| Compuesto de la fórmula 1 (GH) | +24 h, +48 h, +72 h, +96 h, +120 h, +144 h | 15 | 13/20 | 35 | 8,7 | 2,0 |
| | | 135,0 | 18/20 | 10 | 7,2 | 1,1 |
| Arbidol® | | | | | | |
| Control no tratado infectado | - | - | 20/20 | - | 6,7 | - |
| Control no infectado | - | - | 0/20 | - | 14,0 | - |

20 Los datos experimentales recogidos en las Tablas 2 y 3 proporcionan una clara evidencia de la eficacia de la glutaril histamina tanto el tratamiento como para la prevención de la ocurrencia.

Ejemplo 3

Eficacia contra el patógeno del Síndrome respiratorio agudo grave

5 Para la evaluación de la eficacia profiláctica y terapéutica, se infectaron hámsteres sirios con el virus del síndrome respiratorio agudo grave por vía oral en una dosis de 1×10^5 PFU. La glutaril histamina se administró por vía oral en dosis de 5,0 y 15,0 mg/kg según los siguientes esquemas: para la profilaxis, exposición pre-virus una vez al día durante 7 días y 1 h de exposición pre-virus; para el tratamiento, a partir de 24 h después de la exposición al virus y adicionalmente durante 6 días.

10 Los resultados de los estudios de eficacia se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4

| Eficacia de la glutaril histamina contra el síndrome respiratorio agudo grave inducido en hámsteres sirios | | | | | |
|--|--------------|--|-------------------------|--|----------------|
| Agente | Dosis, mg/kg | Esquema | Eficacia terapéutica, % | Cantidad de virus en los pulmones en el pico de la infección (en días 4) | |
| | | | | log UFP/ml | Δ , log |
| Compuesto de la fórmula 1 (GH) | 5 | -144 h, -120 h, -96 h, -72 h, -48 h, -24 h, -1 h | 30,0 | 7,0 | 0,9 |
| | 15 | +24 h, +48 h, +72 h, +96 h, +120 h, +144 h | 40,0 | 3,8 | 2,4 |
| | 5 | | 20,0 | 7,5 | 0,8 |
| Control no tratado infectado | | - | - | 8,3 | - |
| Control no infectado | | - | - | - | - |

15 Los datos que se muestran en esta tabla demuestran que el compuesto reivindicado es eficaz contra el SRAG inducido en hámsteres sirios. La eficacia terapéutica del agente administrado en una dosis de 15 mg/kg para el tratamiento fue de 40% y en una dosis de 5 mg/kg para la prevención y el tratamiento, la eficacia fue del 30% y el 20% de los animales infectados, respectivamente.

20 Estos resultados implican que el compuesto reivindicado puede usarse en el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas altamente patógenas.

Ejemplo 4

25 Formas farmacéuticas unitarias basadas en glutaril histamina

A. Cápsulas de gelatina.

30 La glutaril histamina o una sal de la misma: 90 mg y Lactosa (azúcar de leche), almidón de patata, sílice coloidal (Aerosil) y estearato de magnesio, hasta completar el contenido en peso de la cápsula de 220 mg.

Los componentes antes mencionados son mezclados y se granulan; los gránulos se colocan en cápsulas de gelatina dura en una cantidad de 220 mg.

35 B. Solución para inyectables

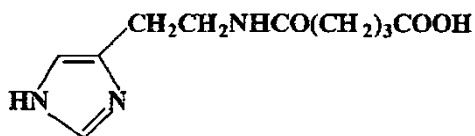
Los disolventes útiles para preparar las soluciones para inyectables son solución de cloruro sódico al 0,9%, agua destilada o solución de novocaína. Las formas farmacéuticas unitarias se pueden fabricar como ampollas, viales, ampinas e insertos.

La formulación de la solución para inyectables es la siguiente:
 Glutaril histamina o una sal de la misma: 100 mg y
 Agua destilada: 5 ml.

45 Las formas farmacéuticas inyectables se pueden fabricar en forma de soluciones estériles, polvos estériles y comprimidos estériles.

REIVINDICACIONES

1. Una glutaril histamina de la fórmula



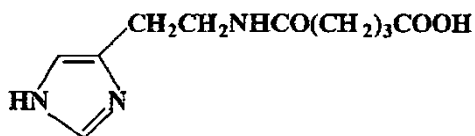
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento y/o profilaxia de enfermedades infecciosas patógenas, en las que las infecciones patógenas son: la gripe A patógena causada por virus que tienen un índice de patogenicidad intravenosa superior a 1,2 y el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) causado por el coronavirus de genotipo IV.

2. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el virus de la gripe A patógeno pertenece al subtipo H5 o H7.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la gripe A patógena es del subtipo H5N1, H7N2, H7N7 o H9N2.

20 4. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra individualmente o en una composición farmacéutica.

5. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo una glutaril histamina de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento y/o profilaxia de enfermedades infecciosas patógenas, en donde las enfermedades infecciosas patógenas son: la gripe A patógena causada por virus que tienen un índice de patogenicidad intravenosa superior a 1,2 y el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) causado por el coronavirus de genotipo IV.