

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 570**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61K 33/30** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2009** **E 09716524 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014** **EP 2257292**

54 Título: **Terapia de combinación de Zn/trimetoprim**

30 Prioridad:

**03.03.2008 GB 0803948**

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

**15.10.2014**

73 Titular/es:

**EL-HABBAL, MAGDI (100.0%)**  
**35 New Walk**  
**North Ferriby Humberside HU14 3AH, GB**

72 Inventor/es:

**EL-HABBAL, MAGDI**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 507 570 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

Terapia de combinación de Zn/trimetoprim

5 La infección por virus de las vías respiratorias superiores es quizás la infección más común en el ser humano. Una variedad de agentes están asociados a infecciones virales agudas de las vías respiratorias (IVVR) que incluyen picornavirus (rinovirus, lo más comúnmente), coronavirus, virus respiratorio sincitial (VRS), gripe A y B, virus paragripales y adenovirus. Los síndromes clínicos de la variedad de IVVR agudas oscilan de enfermedades leves, tales como el resfriado común, a afecciones graves potencialmente mortales, tales como infección por gripe A grave.

10 La importancia de las IVVR es inmensa. Hay considerables costes asociados a las IVVR en términos de disminución de la productividad y tiempo perdido de trabajo o escuela, visitas a profesionales sanitarios y cantidad de fármacos recetados. Datos recientes sugieren que el coste anual total de las IVVR en los Estados Unidos es 25 billones de dólares [Fendrick AM, y col., Value in Health 2001; 4:412]. Aproximadamente 500 millones de episodios de IVVR se producen cada año en los EE.UU., representando 84 millones de visitas a profesionales clínicos [arriba]. Otro factor importante que contribuye al impacto de las IVVR es el uso inapropiado de antibióticos. Esto se suma significativamente al coste de tratamiento y a la creciente prevalencia de bacterias resistentes a los antibióticos.

15 Además, se ha estimado que los posibles efectos de la siguiente pandemia de la gripe en los Estados Unidos producirá 89.000 a 207.000 muertes, 314.000 a 734.000 hospitalizaciones, 18 a 42 millones de visitas ambulatorias y 20 a 47 millones de enfermedades adicionales (Fendrick AM, 2001). Pacientes en alto riesgo (15 % de la población) representarían aproximadamente el 84 % de todas las muertes. El impacto económico estimado es 71,3 a 166,5 billones de dólares americanos, excluyendo las alteraciones al comercio y la sociedad (Meltzer MI, y col., Emerging Infectious Diseases 5: 659-671; 1999).

20 Actualmente, la vacunación se aplica para prevenir tales pandemias y reducir costes. Se necesita un cupo del 60 % para ser económicamente viable. Esto no se consigue fácilmente y puede no ser posible dentro del tiempo requerido para la eficacia de la vacuna, especialmente si se requieren dos dosis de vacuna.

25 Así, existe la necesidad de un tratamiento que sea eficaz cuando llega la enfermedad vírica, que se administre fácilmente, sea de acción rápida y termine la enfermedad en un corto tiempo.

Se ha usado cinc para tratar el resfriado común (Turner R B, y col., Clin Infect Dis 2000, 31: 1202-1208). El cinc afecta la replicación viral cuanto está presente en un sujeto en una concentración de 0,05 mmolar, pero se cree que es eficaz si se administra solo en el plazo de las 24 horas desde el inicio de la enfermedad (George A. Eby. Handbook for Curing the Common Cold, George Eby Research, Austin, Texas USA, 1994, 9-24).

30 El trimetoprim es un potente inhibidor metabólico de la reductasa del ácido dihidrofólico bacteriana y un agente antibacteriano altamente activo contra cepas resistentes a otros antibióticos frecuentemente usados, tales como antibióticos de  $\beta$ -lactama (M. Fresta, y col., Antimicrob. Agents Chemother. 40 (12) 1996, 2865). El trimetoprim es un derivado de pirimidina que inhibe competitivamente la producción de dihidrofolato reductasa que bloquea la síntesis de timidina, esencial para la formación de ADN, y en efecto produce alteración en la membrana celular. Así, el trimetoprim es un candidato para conferir unión viral a la pared celular para endocitosis. Se cree que los derivados de pirimidina y pirimidinilo inhiben la transmisión viral (E De Clercq, Nature Reviews, diciembre de 2006, vol 5, 1015-1025).

35 Se ha informado que los complejos metálicos de trimetoprim con iones de metales cobre, cadmio y cinc muestran actividad antibacteriana (B. Simó y col., Journal of Inorganic Biochemistry, 81 (2000), 275-283). Se han propuesto preparaciones antibacterianas que comprenden un gran número de agentes que incluyen, entre otros, trimetoprim (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6.911.525 y 6.518.252, publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. nº 2004/0071757 y 20040071757), pero ninguna desvela específicamente una combinación de trimetoprim-cinc.

40 Los virus respiratorios son virus de ARN que se replican en los ribosomas en los que los aminoácidos están presentes para el proceso de replicación. La inhibición de tal administración produciría la obstaculización de la replicación viral. El alterar la función del ADN de una forma subclínica tendría un impacto sobre el virus, pero no sobre la célula humana. Un enfoque tal prevendría la replicación viral y vencería el posible desarrollo de cepas mutantes que pueden ser más difíciles de tratar (véase E De Clercq, 2006, que informa que puede necesitarse una terapia combinada tal con sus posibles efectos secundarios y costes).

45 Hasta la fecha no se ha informado de tal terapia combinada.

50 Un tratamiento simplemente administrado, fácilmente y económicamente disponible para una infección viral, particularmente una infección viral respiratoria que provoca la recuperación completa, o incluso parcial, dentro de un corto espacio de tiempo sería inestimable, no solo para devolver la salud al paciente, sino también para prevenir la elevada probabilidad de infecciones oportunistas.

Por tanto, en un primer aspecto de la invención se proporciona una composición antiviral que comprende cinc y trimetoprim, en la que la relación de peso de cinc con respecto a trimetoprim es de 1:3 a 1:7.

5 Se ha encontrado sorprendentemente que una composición antiviral que comprende cinc y trimetoprim es altamente eficaz en el tratamiento de tanto infección viral de las vías respiratorias moderada como grave, reduciendo la morbilidad y mortalidad, y se ha mostrado que es eficaz cuando se administra en cualquier momento durante el proceso de enfermedad, acortando la duración de la enfermedad. Esta combinación de cinc y trimetoprim es prometedora para la prevención de infecciones por gripe pandémica y sus devastadoras consecuencias, y reducir la carga económica de las epidemias.

10 Se encuentra que las composiciones de cinc y trimetoprim inventivas son sorprendentemente eficaces contra varios tipos diferentes de infección viral, por ejemplo, una infección viral aguda de las vías respiratorias que incluye un picornavirus, tal como un rinovirus, un coronavirus, virus respiratorio sincitial, un virus de la gripe, tal como, por ejemplo, gripe A y B, un virus paragripal, adenovirus, o una infección viral de uno o más del corazón, los músculos, el hígado y la piel. Será evidente para aquellos expertos en la materia que hay varios sitios diana *in vivo* de actividad. Por ejemplo, además del aparato respiratorio superior o inferior, las vías respiratorias y los pulmones, el enfoque inventivo también puede aplicarse a infecciones virales de otros órganos tales como el corazón, los músculos, el hígado y la piel. Se encuentra que la composición inventiva es eficaz en provocar un final a la gripe y sus subtipos y/o en acortar la duración de la enfermedad.

15 Preferentemente, el sujeto es un mamífero humano o animal, más preferentemente humano. La composición tiene un efecto antiviral en un sujeto *in vivo*.

20 En una realización específica, la composición comprende entre aproximadamente 0,1 y 200 mg de cinc y entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 1000 mg de trimetoprim.

La composición puede comprender diferentes cantidades de cinc y trimetoprim, dependiendo de la indicación clínica y la cantidad de composición que vaya a administrarse al sujeto en necesidad, mientras que se mantiene la relación de peso de cinc y trimetoprim de entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 1:7.

25 Por ejemplo, la composición de cinc y trimetoprim puede comprender una relación de peso de aproximadamente 0,1-5 mg de cinc : aproximadamente 0,5-28 mg de trimetoprim, o 18 mg de cinc : 82 mg de trimetoprim, o 72 mg de cinc : 328 mg de trimetoprim, o 150 mg de cinc : 650 mg de trimetoprim, o 0,18 mg de cinc : 1 mg de trimetoprim, o de aproximadamente 16-200 mg de cinc : aproximadamente 50-1000 mg de trimetoprim, o aproximadamente 0,1-200 mg de cinc : aproximadamente 50-1000 mg de trimetoprim.

30 Por ejemplo, la composición de cinc y trimetoprim puede comprender aproximadamente 0,1-5 mg de cinc y aproximadamente 0,5-28 mg de trimetoprim, o 18 mg de cinc y 82 mg de trimetoprim, o 72 mg de cinc y 328 mg de trimetoprim, o 150 mg de cinc y 650 mg de trimetoprim, o 0,18 mg de cinc y 1 mg de trimetoprim, o de aproximadamente 16-200 mg de cinc y aproximadamente 50-1000 mg de trimetoprim, o aproximadamente 0,1-200 mg de cinc y aproximadamente 50-1000 mg de trimetoprim.

35 Por ejemplo, el cinc en cantidades de entre 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 22,5 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg y 250 mg, y el trimetoprim en cantidades de entre 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 80 mg, 160 mg, 100 mg, 200 mg, 500 mg y 1000 mg, puede administrarse a un sujeto dos veces al día durante 2 a 5 días. Las relaciones de concentración de cinc/trimetoprim anteriores pueden variarse para adecuarse a todas las edades (neonatos, niños, adultos y ancianos), incluyendo un sujeto inmunodeprimido.

40 En otra realización, la composición puede comprender además uno o más de: un adyuvante, un tampón, un excipiente, un vehículo, una matriz, un aglutinante, un material de recubrimiento, un analgésico, una vitamina, un edulcorante, un sabor, un vehículo de liberación prolongada y un agente terapéutico adicional.

45 La composición puede administrarse al sujeto tanto por vía oral como por inyección, y puede combinarse con uno cualquiera o combinación de: un polímero liberador de fármaco, matriz, perla, microcápsula u otro vehículo liberador de fármaco sólido; píldoras de liberación controlada minúsculas liberadoras de fármaco o mini-comprimidos; vehículo de administración de fármaco sólido comprimido; aglutinante de liberación controlada; comprimido multi-capa u otra forma de dosificación multi-capa o de múltiples componentes. Será evidente para aquellos expertos en la materia que la administración por vía oral de la composición antiviral puede ser opcionalmente mediante una forma entéricamente recubierta.

50 La composición puede también comprender además uno o más agentes terapéuticos activos contra el mismo estado de enfermedad. Si la composición inventiva se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad, puede administrarse convenientemente sola o en combinación, en tanto dosis única como múltiples dosis, secuencialmente o simultáneamente, por la misma vía de administración, o por una vía diferente.

Los comprimidos pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos

que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

5 Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tubo gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un periodo prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También puede recubrirse por las técnicas descritas en las patentes de EE.UU. nº 4.356.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada.

10 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

15 La composición puede formularse como fluido inyectable, una medicación de liberación prolongada, un aerosol, un gel, una píldora, una cápsula, una pastilla para chupar, una gárgara, una gota nasal, un colirio, un jarabe, un comprimido disoluble, un comprimido entéricamente recubierto, una aplicación dérmica o un parche transdérmico.

20 La administración de las composiciones de mezcla de cinc/trimetoprim según la invención puede ser mediante varias vías de administración, por ejemplo, vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual) o dérmica, transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa y intradérmica). Se apreciará que la vía preferida dependerá de la condición general y edad del sujeto que va a tratarse, la naturaleza de la condición que va a tratarse y el principio activo elegido.

Para uso tópico se contemplan esprays, cremas, pomadas, gelatinas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, disoluciones de suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Con el fin de la presente solicitud, aplicaciones tópicas deben incluir enjuagues bucales y gárgaras.

25 La composición puede comprender una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera o más de: cinc, trimetoprim, y una mezcla de cinc y trimetoprim.

Sales farmacéuticamente aceptables de la composición de cinc y trimetoprim pueden incluir enantiómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, y combinaciones de los mismos. También se contemplan profármacos de tanto cinc como trimetoprim.

La invención también cubre derivados basados en mezclas de cinc y trimetoprim.

30 En las composiciones inventivas, el término "sal farmacéuticamente aceptable" está previsto que indique sales que no son perjudiciales para el paciente. Tales sales incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y de amonio alquilado, sales de ácidos inorgánicos y de ácidos orgánicos. Otros ejemplos de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2.

35 Las composiciones de mezcla de cinc/trimetoprim según la invención pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, además de cualquier otro adyuvante y excipiente conocido según técnicas convencionales tales como las desveladas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

40 La composición puede comprender además un sistema tampón, conservante(s), agente(s) de tonicidad, agente(s) quelante(s), estabilizadores y tensioactivos, que es muy conocido para el experto. Por conveniencia se hace referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, 2000.

45 Según el enfoque inventivo, el cinc y el trimetoprim pueden combinarse *in vitro* y administrarse al sujeto después. Las composiciones inventivas pueden prepararse mezclando cinc y trimetoprim para proporcionar una mezcla antes de la administración a un sujeto en necesidad. El cinc y el trimetoprim pueden micronizarse tanto antes de combinar como después de combinar juntos. Alternativamente, el cinc y el trimetoprim pueden administrarse por separado y secuencialmente al sujeto en cualquier momento durante el tratamiento (tal como el que se administra seguido del otro que se administra).

La invención también cubre complejos de cinc y trimetoprim.

50 Igualmente y alternativamente, las composiciones inventivas pueden comprender un complejo de cinc y trimetoprim en el que el complejo puede ser una sal compleja formada por diversos tipos de enlaces intermoleculares entre el cinc y el trimetoprim.

- 5 Por ejemplo, un complejo de cinc y trimetoprim en la presente invención se produce mezclando trimetoprim y una sal de cinc soluble en agua en una relación de peso de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:7, en un disolvente acuoso, tal como, por ejemplo, agua o disoluciones acuosas que contienen etanol a aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10 % en peso/peso, que no ejerce una influencia adversa sobre la solubilidad del trimetoprim y una sal de cinc soluble en agua, permitiendo de 1 minuto a 1 hora a una temperatura que oscila de 4 °C a 37 °C.
- El complejo puede ser un compuesto (sal compleja, sal doble, sal, y compuesto de metal orgánico, etc.) formado por la unión intermolecular entre cinc y trimetoprim o una mezcla de los dos en la que existen otras formas de asociación. Puede estar presentes trimetoprim y/o cinc que no forman un complejo.
- 10 El pH de una disolución acuosa resultante de las presentes composiciones puede controlarse de forma que la bioactividad de trimetoprim y cinc no se afecte, y puede ajustarse al pH débilmente ácido, neutro o débilmente alcalino.
- La sal de cinc puede ser una o más de:  $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnSO_4$ ,  $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$ ,  $ZnO_6H_{10}C_4 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$  y  $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$ , o un derivado de las mismas.
- La sal de cinc puede comprender una o más de: sulfato de cinc, acetato de cinc y gluconato de cinc.
- 15 Las sales de cinc solubles en agua pueden incluir sales de cinc y ácidos inorgánicos, sales de cinc y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos pueden incluir, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico. Los ácidos orgánicos pueden incluir, por ejemplo, ácidos carboxílicos alifáticos o ácidos aromáticos.
- La composición puede comprender una o más de las estructuras 1-14 como se muestran más adelante, o un derivado de las mismas.
- 20 Las estructuras 1 a 14 enumeradas en la Tabla 1 más adelante muestran representaciones estereoquímicas alternativas de cómo el cinc y el trimetoprim pueden combinarse en la una o más composiciones de cinc/trimetoprim de la presente invención. Los compuestos pueden así estar en estados estables no interactuantes y/o interactuantes. El cinc puede estar presente en la composición asociada a diferentes posiciones de la molécula de trimetoprim o unirse a las cadenas laterales en cualquier combinación con y sin estar presente en la molécula plegada, además de en el estado libre entre dos o más moléculas del compuesto de trimetoprim, tal como se ejemplifica en la Tabla 1 más adelante.
- 25 En un segundo aspecto de la invención se proporciona una composición antiviral que comprende cinc y trimetoprim en la relación de peso que se reivindica para su uso en el tratamiento de una infección viral en un sujeto.
- En un tercer aspecto de la invención se proporciona un uso de una composición antiviral que comprende cinc y trimetoprim en la relación de peso que se reivindica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección viral en un sujeto.
- 30 La composición puede administrarse al sujeto una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día. Será evidente que la elección individual de la dosificación y frecuencia de administración se basará en la edad y gravedad de la enfermedad y la determinación de la dosificación ideal puede recurrir a los indicios clínicos, como estará dentro del entendimiento de aquellos expertos en la materia.
- 35 El enfoque inventivo también contempla la inclusión en una composición de cinc y trimetoprim de un componente de liberación prolongada. Las composiciones y usos de la invención pueden también emplear cantidades de dosificación terapéuticamente eficaces de cinc y trimetoprim, formuladas en una composición de liberación sostenida o prolongada o forma de dosificación. Un componente de liberación prolongada sería particularmente eficaz si se combinara con alivio de dolor.
- 40 Puede prepararse un complejo de liberación sostenida del cinc y trimetoprim, dispersando luego un polvo del complejo de cinc y trimetoprim combinados en una relación de peso de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:7, en una disolución de un polímero biodegradable según procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Una preparación de liberación sostenida tal puede prepararse útilmente como una suspensión acuosa adecuada para inyección usando uno de los agentes dispersantes comúnmente empleados, tales como, por ejemplo, Tween 80®. Alternativamente, puede prepararse un complejo de liberación sostenida para su uso como cápsulas orales, gránulos, 45 polvos, suspensiones líquidas y similares.
- La composición activa puede liberarse de las composiciones de liberación sostenida y administrarse al estómago, la luz intestinal, la sangre u otro sitio diana de actividad en el sujeto a un nivel terapéutico sostenido durante un periodo de al menos aproximadamente 6 horas, o durante un periodo de al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 12 horas, o al menos aproximadamente 18 horas, o durante un periodo de aproximadamente 24 horas o mayor. Las composiciones tanto si son composiciones de liberación inmediata como de liberación sostenida darán un nivel terapéutico de la composición de cinc/trimetoprim tras la administración a un sujeto en una cantidad de dosificación deseada, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 22,5 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg o 250 mg de cinc y 1 mg, 5 mg, 10

mg, 25 mg, 80 mg, 160 mg, 1,00 mg, 200 mg, 500 mg o 1000 mg de trimetoprim durante un periodo de al menos aproximadamente 6 horas, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 18 horas, o hasta 24 horas o más.

5 En una composición de liberación sostenida según la invención, del 0 % al 20 % de la composición activa se libera y se administra dentro de 0 a 2 horas, del 20 % al 50 % del compuesto activo se libera y se administra dentro de aproximadamente 2 a 12 horas, del 50 % al 85 % del compuesto activo se libera y se administra dentro de aproximadamente 3 a 20 horas, y más 75 % del compuesto activo se libera y se administra dentro de aproximadamente 5 a 18 horas.

10 El trimetoprim y el cinc son sustancialmente solubles en agua y pueden micronizarse fácilmente sin reducir la actividad de la combinación de trimetoprim y cinc. Si la combinación de trimetoprim y cinc se microniza a un pequeño diámetro de partícula, la preparación de liberación prolongada puede producirse a gran escala con estabilidad asegurada y sin desnaturalizar el trimetoprim en el procedimiento, que tiene también un atrapamiento potenciado del trimetoprim y el cinc y una mejora en las propiedades de liberación.

15 Los procedimientos de producción de sistemas de liberación controlada útiles para composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cristalización, condensación, micronización, co-cristalización, precipitación, co-precipitación, emulsión, dispersión, homogeneización a alta presión, encapsulación, secado por pulverización, microencapsulación, coacervación, separación de fases, evaporación del disolvente para producir microesferas, extrusión y procedimientos de fluidos supercríticos. Se hace referencia general a Handbook of Pharmaceutical Controlled Release (Wise, D.L., ed. Marcel Dekker, Nueva York, 2000) y Drug and the Pharmaceutical Sciences vol. 99: Protein Composition and Delivery (MacNally, E.J., ed. Marcel Dekker, Nueva York, 2000).

20 Una forma en polvo de la composición de trimetoprim y cinc es útil para producir una preparación de liberación sostenida a gran escala. Por ejemplo, puede obtenerse un complejo de trimetoprim y cinc como un polvo con un diámetro de partícula medio inferior a aproximadamente 10 µM.

25 Si el complejo se dispersa en un disolvente orgánico que contiene un polímero biodegradable, las partículas que tienen un pequeño diámetro son muy útiles para obtener una relación de atrapamiento aceptable del complejo y una liberación prolongada. Por ejemplo, una relación de atrapamiento del complejo en la preparación de liberación sostenida es preferentemente superior a aproximadamente el 90 % con una relación de absorción rápida inicial del trimetoprim y el cinc preferentemente inferior a aproximadamente el 50 %. El contenido de la composición de trimetoprim y cinc en una preparación de liberación sostenida de la presente invención puede ser de aproximadamente el 0,1 % (peso/peso) a aproximadamente el 40 % (peso/peso).

30 El polímero biodegradable puede ser un polímero de alto peso molecular que es ligeramente soluble o insoluble en agua, tal como poliésteres alifáticos (por ejemplo, homopolímeros, copolímeros o mezclas de los mismos), ácidos hidroxidicarboxílicos, ácidos hidroxitricarboxílicos, ésteres de ácido poli- $\alpha$ -cianoacrílico, poliaminoácidos, tales como ácido poli- $\gamma$ -bencil-L-glutámico. El tipo de polimerización puede ser aleatoria, de bloques o de injerto.

35 En otro aspecto de la invención se proporciona un kit que comprende: i) una composición antiviral como se describe en el presente documento; ii) uno o más de un vehículo orgánico hidrófobo, un disolvente polar orgánico, un emoliente, un agente tensioactivo; al menos un aditivo polimérico seleccionado de un agente de liberación retardada, agente bioadhesivo, un gelificante, un agente formador de película, un agente de cambio de fase, agua y mezclas de los mismos; y opcionalmente, instrucciones para su uso.

40 El enfoque inventivo proporciona así un kit terapéutico para proporcionar una dosificación eficaz de un agente antiviral. El kit se aplicaría en una variedad de diferentes prácticas clínicas y de colocación para tratar infecciones virales de diferentes órganos tales como pulmón, vías respiratorias, corazón, hígado, músculos, piel (por ejemplo, una infección por herpes). El kit también podría añadirse a colirios, gotas nasales y otras composiciones farmacéuticas comúnmente administradas.

45 Se prevé que requisitos especiales para kits particulares puedan proporcionarse con concentraciones variables de los agentes activos, cinc y trimetoprim a diario para lograr el máximo efecto sin toxicidad.

Puede prepararse un kit variable o personalizado para adecuarse a un grupo clínico particular o práctica clínica.

Un kit podría comprender opcionalmente diferentes pautas, tales como, por ejemplo, cubrir el ciclo día a día, con concentraciones de cinc variables, tales como una alta concentración en el día 1 y reducida a medida que progresa el ciclo.

50 El kit puede estar en forma de un recipiente que aloja un producto que comprende al menos cinc y trimetoprim en la relación reivindicada.

La invención se ilustra a modo de ejemplo solo con referencia a las siguientes figuras.

**Figura 1** - muestra el intervalo de edad y sexo de 16 pacientes en un estudio de infección respiratoria viral.

**Figura 2** - muestra el intervalo de complicaciones de la gripe en los 16 pacientes en una infección respiratoria viral estudiada.

**Figura 3** - muestra una curva de respuesta a dosis para la composición de cinc y trimetoprim (Tri-Z).

5 **Figura 4** - gráfica que muestra la variación de temperatura con las pautas de tratamiento que comparan la composición de cinc y trimetoprim (Tri-Z) con cinc solo, trimetoprim solo o vitamina C sola, en el tratamiento de infecciones virales de las vías respiratorias superiores.

**Figura 5** - gráfica que muestra los días de la enfermedad frente a la pauta de tratamiento.

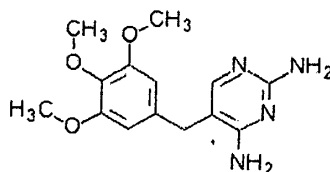
**Figura 6** - muestra la duración de la enfermedad por infección viral con respecto a la pauta de tratamiento.

10 **Figura 7** - muestra los días de la enfermedad antes de empezar el tratamiento con diferentes pautas de tratamiento.

**Figura 8** - muestra la variación de edad con respecto a la pauta de tratamiento.

**Figura 9 (a)-(f)** - muestra complejos de cinc-trimetoprim a modo de ejemplo para su uso en las composiciones inventivas.

El trimetoprim (5-(3,4,5-trimetoxibencil)pirimidin-2,4-diamina o  $C_{14}H_{18}N_4O_3$ ) tiene la siguiente estructura química:



15 Se cree que la composición inventiva actúa previniendo la entrada viral en la célula y deteniendo su replicación. Así, se detiene la infección adicional de células y entonces se deja que tenga lugar la recuperación de tejido. Puede ser que el efecto de la composición de cinc y trimetoprim se logre y/o se potencie por su presentación simultánea a la célula y al virus.

20 La infección por virus de las células requiere la adhesión al receptor de la superficie celular e internalización. La unión requiere glicoproteína, mientras que los glicolípidos no son esenciales para este proceso. La internalización de los contenidos de virus usa endocitosis por clatrina y por no clatrina. Estos procesos son esenciales para la infección viral. Sin embargo, una vez se ha producido la entrada viral en la célula, se produce la replicación viral en los ribosomas. La alteración de la estructura del receptor de glicoproteínas superficial previene la entrada viral e infección de células. La alteración de la síntesis de proteínas intracelulares es otro modo de combatir el virus infeccioso, previniendo u

25 obstaculizando su replicación.

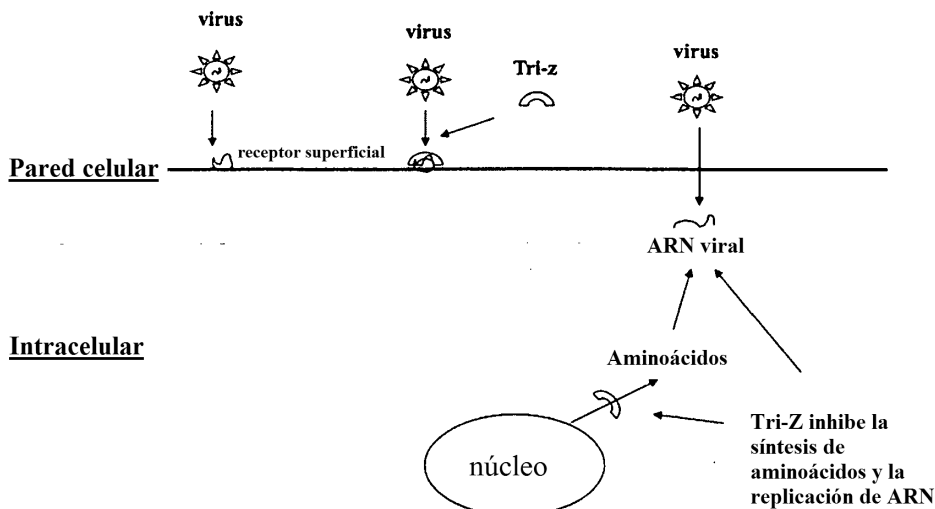
El inventor ha propuesto que proporcionar un inhibidor del proceso de replicación de los virus respiratorios (virus de ARN) produciría la obstaculización de la replicación viral, y que alterar la función de ADN de una forma subclínica por la composición inventiva de cinc y trimetoprim mostraría tal impacto sobre el virus, mientras que no afectaría la célula. Este

30 amplio enfoque para prevenir la replicación viral vence la posibilidad de desarrollo de cepas mutantes que pueden ser de otro modo más difíciles de tratar.

El siguiente esquema muestra el mecanismo de acción propuesto del inventor de la composición antiviral de la invención para tratar infección respiratoria viral. La composición de cinc y trimetoprim (mostrada en la figura como Tri-z) actúa en varios sitios. La presencia de la composición de cinc/trimetoprim reivindicada en la matriz extracelular bloquea la unión del virus a las moléculas de la superficie celular, previniendo así la entrada. Si el virus logra entrar en la célula, la inhibición de la síntesis de proteínas que pueden ser esenciales para la replicación viral reduciría su capacidad para replicarse. Los cambios que la composición de la combinación de cinc/trimetoprim provoca en la membrana celular también prevendrían que el virus saliera de la célula. Así, la erradicación de la infección puede producirse en un corto tiempo.

35

**Extracelular**



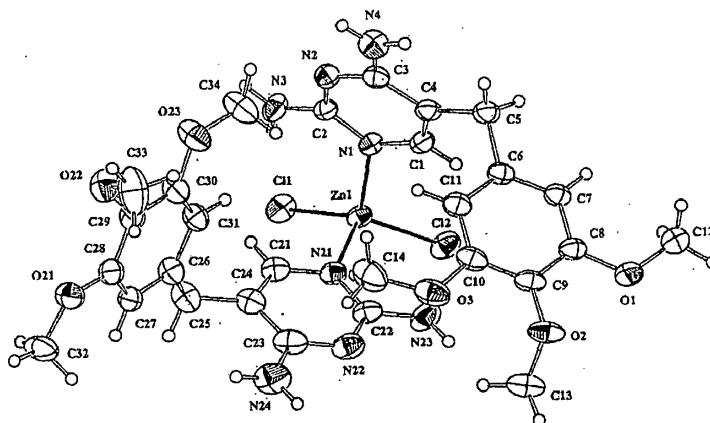
El trimetoprim tiene múltiples sitios de unión posibles para iones metálicos. Se han llevado a cabo estudios de cristalografía de rayos X para investigar complejos metálicos de trimetoprim, que incluyen cinc, cadmio y cobre, y han mostrado que tales estructuras tienen capacidad antibacteriana contra una variedad de cepas bacterianas (véase B. Simó y col., 2000).

5

En las composiciones de cinc/trimetoprim activas de la presente invención, el cinc y el trimetoprim pueden combinarse para formar una mezcla en una variedad de formas diferentes. Las composiciones inventivas no están unidas a una estructura cualquiera en particular.

Por ejemplo, el cinc puede estar tanto (i) químicamente unido a trimetoprim como se muestra en la estructura del complejo de cinc/trimetoprim  $[Zn(\text{trimetoprim})_2Cl_2]$  obtenido de datos cristalográficos de rayos X como representación de ZORTEP (véase L. Zoslnai, ZORTEP. A program for the Presentation of Thermal Ellipsoids, Universidad de Heidelberg, Alemania, 1997) de la estructura de una mezcla de cinc/trimetoprim:

10



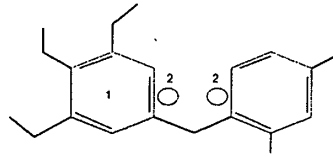
como (ii) puede estar presente dentro de los pliegues de la molécula de trimetoprim. La estructura putativa mostrada anteriormente es representativa de tales complejos de cinc/trimetoprim como se usa en el presente enfoque inventivo.

15

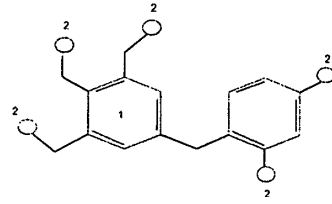
Las estructuras 1 a 14 mostradas en la Tabla 1 a continuación ejemplifican representaciones estereoquímicas alternativas de cómo el cinc y el trimetoprim pueden combinarse en las composiciones de cinc/trimetoprim activas de la presente invención, en las que 1 indica la molécula de trimetoprim y 2 indica las posibles posiciones del cinc.



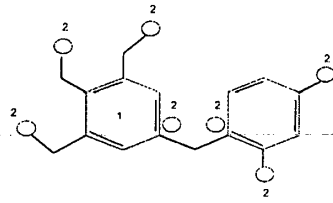
Tabla 1



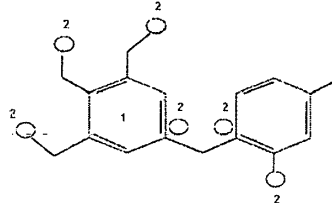
Estructura 1



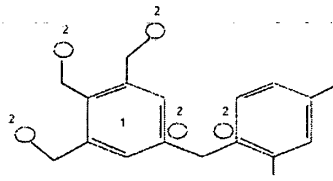
Estructura 2



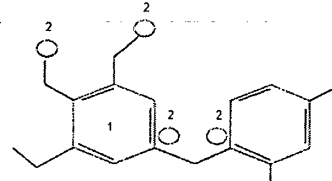
Estructura 3



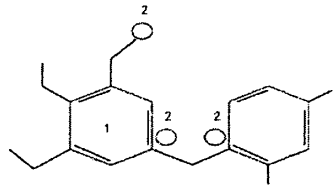
Estructura 4



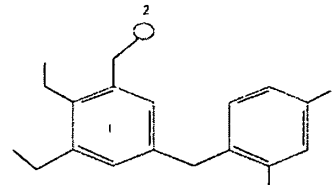
Estructura 5



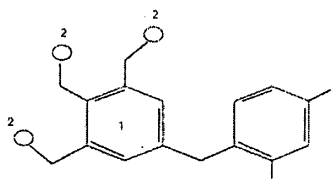
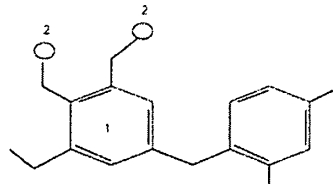
Estructura 6



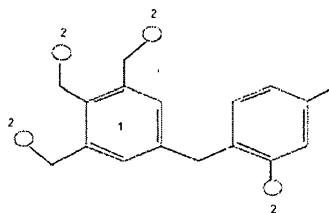
Estructura 7



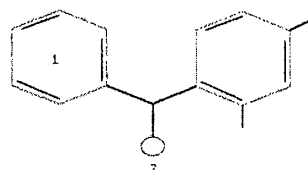
Estructura 8



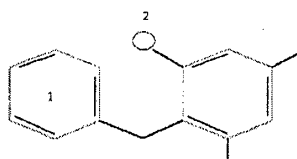
Estructura 9



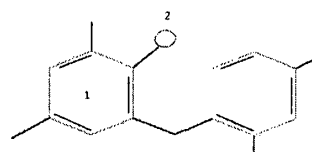
Estructura 10



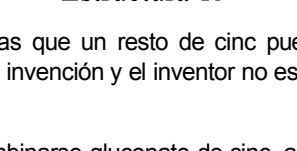
Estructura 11



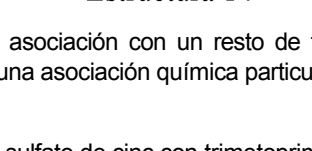
Estructura 12



Estructura 13



Estructura 14



Hay varias formas por las que un resto de cinc puede formar una asociación con un resto de trimetoprim como se contempla en la presente invención y el inventor no está ligado a ninguna asociación química particular del resto de cinc y el resto de trimetoprim.

- 5 Por ejemplo, pueden combinarse gluconato de cinc, acetato de cinc y sulfato de cinc con trimetoprim con efecto como se contempla en la presente invención. La Figura 9 (a)-(f) muestra complejos de cinc-trimetoprim a modo de ejemplo para su uso en las composiciones inventivas. La Figura 9 (a) muestra un complejo de gluconato de cinc-trimetoprim a modo de ejemplo que puede administrarse a un sujeto en necesidad. La Figura 9(b) muestra un complejo de gluconato de cinc-trimetoprim diferente. Aunque el gluconato de cinc (*zincum gluconium*) es un compuesto iónico que es la sal de cinc del ácido glucónico, que tiene dos moles de gluconato por cada mol de cinc, en las composiciones descritas en el presente documento, el resto de cinc puede asociarse al resto de trimetoprim en otras formas de una asociación entre un gluconato de cinc y moléculas de trimetoprim, no necesariamente iónicamente unidos – la línea de puntos en la Figura 9(b) muestra cómo los dos compuestos pueden asociarse en vez de unirse juntos. La Figura 9(c) muestra un tercer tipo de complejo de gluconato de cinc-trimetoprim. Otras formas de asociación del gluconato de cinc y la molécula de trimetoprim en un complejo también se contemplan en la invención reivindicada. La Figura 9(d) muestra dos estructuras de complejo de acetato de cinc-trimetoprim a modo de ejemplo diferentes. Otras formas de asociación del acetato de cinc y la molécula de trimetoprim en un complejo también se contemplan en la invención reivindicada. La Figura 9(d) muestra dos complejos de sulfato de cinc-trimetoprim a modo de ejemplo, que son representativos, pero no excluyen un complejo que comprende otras formas de una asociación de una molécula de sulfato de cinc y una molécula de trimetoprim. Las Figuras 9 (e)-(g) muestran tres complejos a modo de ejemplo alternativos formados entre sulfato de cinc y trimetoprim, aunque otras formas de asociación entre sulfato de cinc y trimetoprim se contemplan en la invención.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

Dos grupos de pacientes que tienen infección viral, grupo A y grupo B, se trataron con composiciones de cinc/trimetoprim.

#### 25 Infección viral

- Además de la presentación clínica, el diagnóstico de infección viral en cada uno de los pacientes se confirmó por IFA (ensayo de inmunofluorescencia) que muestra la presencia viral en una muestra clínica tal como en un aspirado nasal, por ejemplo, gripe A o B. IFA permite la rápida detección de infección viral para permitir el tratamiento precoz y eliminar el retraso y puede llevarse a cabo en simples muestras clínicas tales como un aspirado, pero no distingue subtipos. Se usó RT-PCR (PCR por transcriptasa inversa) para subtipar y para la detección de rinovirus. La RT-PCR se hace sobre exudados. En el caso de grupos de pacientes, la RT-PCR determinó la presencia de los subtipos H3 de gripe, rinovirus y VRS. Se repitieron IFA y RT-PCR después del tratamiento para garantizar la erradicación viral del paciente.

**Ejemplo 2**Pacientes del grupo A – Signos clínicos

Los pacientes del grupo A incluyeron 16 pacientes, de edades 11 a 67 años, 11 hombres y 5 mujeres, con infección respiratoria viral demostrada. Se examinaron los 16 pacientes que presentaron en el día 10-18 de la enfermedad gripe complicada grave y se encontró que hubo cuatro (n=4) sujetos con neumonía, seis (n=6) sujetos con bronquitis, cinco (n=5) sujetos con laringitis y un (n=1) sujeto con sinusitis. La Figura 1 muestra la edad y sexo de estos 16 pacientes. La Figura 2 muestra el intervalo de gripe aguda complicada grave en los 16 pacientes. El diagnóstico se confirmó por pruebas de laboratorio para el tipo de infección en exudados nasales y faríngeos y aspirado nasal. Los virus fueron 1) gripe A/H3 (número de sujetos, n=11); gripe B (n=5); rinovirus (n=2); y VRS (n=2).

Se administró una mezcla de trimetoprim y sulfato de cinc a los 16 sujetos. Todos informaron recuperación de completa a parcial en el plazo de 48 horas.

Dosificación

Las composiciones de cinc/trimetoprim (Tri-Z) administradas estuvieron en el siguiente intervalo de dosificación: 0,18 mg de cinc con respecto a 1 mg de trimetoprim para las dosificaciones de 100 mg (82 mg de trimetoprim y 18 mg de cinc) a dosificaciones de 400 mg (328 mg de trimetoprim y 72 mg de cinc) una vez o dos veces al día durante hasta 5 días.

La Figura 3 muestra la relación entre la dosis de una mezcla de cinc y trimetoprim y la duración (en días) de la enfermedad. En la Figura 3, la curva de respuesta a dosis (mg) muestra los efectos de la administración de Tri-Z hasta 10 dosis (n = 10) a dosificación creciente, cuando se monitorizó la duración de la enfermedad.

En infección grave se administró una dosis inicial de 400 mg, seguida de dosis de 200 mg dos veces al día durante 4 días. Se administraron dosis crecientes de trimetoprim/cinc combinados a la relación de concentración sugerida a 10 sujetos con gripe no complicada para evaluar su efecto sobre la duración de la enfermedad. A diferencia de la duración de tiempo necesaria para tratar satisfactoriamente la gripe no complicada, normalmente 7 a 14 días, y la mezcla fue eficaz en reducir la duración de la enfermedad a solo 2 días a una dosis de 80 a 100 mg en un adulto de tamaño promedio (60 kg), dos veces al día.

Signos clínicos a modo de ejemplo

(i) Un varón de 11 años de edad presentó fiebre, dolor de cabeza, dolor del cuerpo, tos, moqueo nasal y nariz taponada durante 11 días. Tuvo tos persistente durante la última semana que se estaba volviendo más frecuente y en ataques que le hicieron desmayarse en una ocasión. Temperatura 37,8, buena entrada de aire, frecuencia respiratoria 20 /min, frecuencia cardíaca 86 /min. Se tomó aspirado nasal usando un catéter de succión y exudado nasal.

Volvió para revisión 3 días después para revisión. Sus síntomas no habían cambiado, la tos era la misma y la temperatura era 38 °C. Se tomó exudado faríngeo para cultivo y sensibilidad y RT-PCR. Se tomó exudado nasal para la identificación de virus usando IFA (ensayo de inmunofluorescencia). Los resultados del laboratorio mostraron virus de la gripe tipo B y sin crecimiento bacteriano. Se le recetó trimetoprim 100 mg y sulfato de cinc 5 mg para ser tomados ambos simultáneamente dos veces al día con el estómago vacío al menos 1 hora antes de la comida. Un comprimido de sulfato de cinc disuelto en 9 ml de agua y tomar un ml y añadirlo a un comprimido de trimetoprim y tomarse como una medicina.

Volvió para otra revisión 2 días después, su temperatura era 36,8 °C, la tos se había detenido, ningún otro síntoma excepto moqueo. Se tomó aspirado nasal para IFA y fue negativo para virus. Se detuvo el tratamiento después de 3 días. Se revisó de nuevo a los 5 días desde el inicio del tratamiento, había vuelto a la normalidad y a la escuela.

(ii) Un varón de 15 años de edad presentó dolor de cabeza, dolor del cuerpo, tos, moqueo nasal y nariz taponada, ojos llorosos, le faltaba el aire durante los últimos 16 días. Se le administró amoxicilina durante 5 días entre el día 4 y el día 9 de la enfermedad sin ningún efecto. Temperatura 39 °C. Frecuencia respiratoria 30 /min. La exploración física pensó que podía tener neumonía del lóbulo medio derecho.

La radiografía del tórax confirmó el diagnóstico. Se tomaron aspirado nasal y exudados faríngeos para detección bacteriana y viral. IFA mostró gripe tipo A/H3. Los cultivos bacterianos fueron negativos. El hemograma completo mostró glóbulos blancos  $6 \times 10^9/l$ , neutrófilos de  $3 \times 10^9/l$ , linfocitos  $3 \times 10^9/l$ . El hemocultivo fue negativo para infección bacteriana. La proteína C reactiva fue 1.

Empezó con trimetoprim 200 mg y 45 mg de sulfato de cinc (ambos mezclados en la misma taza y tomados simultáneamente con el estómago vacío)

Fue a revisión en el día 2 de tratamiento y estaba bien, la temperatura era 37 °C, la frecuencia respiratoria era 20 / min. Continúo con el tratamiento y en el día cinco estaba completamente activo, apirético, el aspirado nasal se examinó por

IFA y fue negativo para virus. La cifra de glóbulos blancos después del tratamiento en el día 5 fue  $8 \times 10^9/l$  con la cifra de neutrófilos a  $6 \times 10^9/l$ , la cifra de linfocitos fue  $3 \times 10^9/l$ , y los basófilos fueron  $0,5 \times 10^9/l$ . Así, la cifra de neutrófilos se restauró a un nivel normal. La proteína C reactiva siguió en 1.

El tratamiento se detuvo y el paciente volvió a la escuela.

### 5 Ejemplo 3

Estudios de temperatura

En otro estudio se estudiaron cuatro grupos de pacientes separados en los que la temperatura fue un marcador de la gravedad de la enfermedad, de manera que pudo determinarse el efecto de la temperatura durante la enfermedad sobre la tasa de recuperación. La Figura 4 muestra la temperatura de los cuatro grupos en los que cada grupo recibió una pauta de tratamiento diferente, que muestra que para los cuatro grupos de pacientes que cada uno recibió una mezcla de tratamiento diferente (un grupo recibió trimetoprim solo, un grupo recibió cinc solo, un grupo recibió vitamina C sola y un cuarto grupo recibió una mezcla de cinc y trimetoprim) no hubo diferencia significativa en la temperatura entre los cuatro grupos de sujetos y que indica que la temperatura mostrada por el paciente no significó un motivo de la diferencia en la tasa de recuperación con el tratamiento.

### 15 Ejemplo 4

Signos clínicos – Pacientes del grupo B

Los pacientes del grupo B incluyeron 20 pacientes, de edades 19 años a 57 años, 14 hombres y 6 mujeres, con gripe pero infección de las vías respiratorias superiores no complicada. El aspirado nasal y los exudados mostraron crecimiento viral, pero no bacteriano. Los virus identificados fueron gripe A, B y rinovirus.

En el día 3-5 de la enfermedad (gripe) recibieron tanto una mezcla de cinc/trimetoprim, cinc, trimetoprim solo como vitamina C sola en un ensayo con enmascaramiento doble aleatorizado. Los sujetos fueron a revisión a los 2 y 5 días después de empezar el tratamiento. Aquellos que recibieron la mezcla de cinc/trimetoprim mostraron recuperación 2 días después del tratamiento y volvieron a la normalidad en el día 5, mientras que aquellos con otros modos de tratamiento todavía se sentían indispuestos y no habían vuelto a la normalidad.

### 25 Dosificación

Con casos complicados como se muestra en el grupo B se administró una mayor dosis de la mezcla de 200 mg o superior dos veces al día.

La dosis de Tri-Z osciló entre 100 mg (82 mg de Tri y 18 mg de cinc) a 200 mg (164 mg de Tri y 36 mg de cinc) dos veces al día. Se administró trimetoprim solo en cantidades de entre 100 mg y 200 mg dos veces al día. Se administró cinc solo en cantidades de 50 mg tres veces al día. Se administró vitamina C en cantidades de 1 g dos veces al día.

Las Figuras 5 y 6 ilustran que para los 20 pacientes (19-57 años de edad) que presentaron infecciones virales de las vías respiratorias superiores (IVRS) no complicadas, Tri-Z produce una notable reducción en la duración total de la enfermedad en cinco sujetos tratados con Tri-Z en comparación con otros grupos de cinco sujetos que recibieron tratamientos de cinc o compuestos de cinc solo, trimetoprim sola y vitamina C sola.

Los puntos en la gráfica mostrados en la Figura 6 son medias por grupo (para  $n = 5$ ) que resaltan la diferencia en la duración de la enfermedad. Los pacientes que recibieron Tri-Z mostraron recuperación que empezó 2 días después de comenzar el tratamiento y volvieron a la normalidad en el día 5. Las pruebas de IFA y RT-PCR repetidas fueron negativas en el día 2. Los pacientes que tenían uno de los otros tres modos de tratamiento todavía estaban sintiéndose enfermos y no volvieron a la normalidad en el día 5, y las pruebas de IFA y RT-PCR repetidas fueron positivas en el día 2.

La Figura 7 muestra que no hubo diferencia significativa de la duración de la enfermedad en días entre los grupos ( $n = 5$ ,  $p < 0,2$ ) antes de empezar el tratamiento. La Figura 8 demuestra que la distribución de edad fue similar entre grupos ( $n = 5$ ,  $p < 0,2$ ).

Signos clínicos a modo de ejemplo

(i) Un hombre de 45 años de edad presentó dolor de cabeza, sin fotofobia, dolor del cuerpo, sintiéndose cansado y aletargado, moqueo nasal y nariz taponada, garganta seca y sensación de calor durante los 4 últimos días. La temperatura fue  $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ , frecuencia respiratoria 18 /min, frecuencia cardíaca 75 /min regular, BP 115/70 mm de Hg, rinorrea clara, ojos inyectados en sangre, garganta limpia. El tórax era normal con ruidos respiratorios normales. Sin ganglios linfáticos cervicales.

Se tomó aspirado nasal y exudado faríngeo para virus y bacterias. IFA y RT-PCR mostraron gripe tipo A/H3 (resultados al

día siguiente). Los cultivos fueron negativos para crecimiento bacteriano a las 48 y 72 horas.

Se comenzó con la mezcla de cinc/trimetoprim dos veces al día (dosis inicial 200 mg de trimetoprim y 100 mg de sulfato de cinc para la primera dosis, luego se redujo a 100 mg de trimetoprim y 50 mg de sulfato de cinc administrados simultáneamente con el estómago vacío) durante 5 días.

- 5 Fue a revisión en el día 2 de tratamiento. Estaba bien, temperatura 36,9 °C, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria fueron normales y era asintomático. Se tomó aspirado nasal y se llevó a cabo IFA y no mostró ningún virus. El tratamiento se detuvo en el día 3. Se contactó con él en el día 5 y estaba en el trabajo y de vuelta a la normalidad.

- 10 (ii) Un hombre de 51 años de edad presentó dolor del cuerpo, generalmente se sentía cansado, moqueo nasal y nariz taponada, irritación de los ojos, garganta seca, dolor de cabeza y sensación de calor durante los 4 últimos días. Su temperatura era 38 °C. Su tórax era normal con ruidos respiratorios normales. Frecuencia respiratoria 16 /min, frecuencia cardíaca 84 /min regular, BP 135/78 mm de Hg. Se tomaron aspirado nasal y exudados faríngeos para virus y bacterias.

Los resultados del mismo día mostraron gripe tipo B. Empezó con sulfato de cinc 100 mg dos veces al día. El cultivo bacteriano a las 48 y 72 horas fue negativo.

- 15 Fue a revisión 2 días después del tratamiento, se sentía igual y empezaba a toser. La repetición de la prueba viral mostró gripe tipo B.

- 20 Fue a revisión en el día 5 después del tratamiento, su tos se redujo, todavía tenía dolor de cabeza controlado por paracetamol, nariz intensamente taponada y garganta seca y dolor del cuerpo general todavía presente. Dejó de tomar el tratamiento ya que fue ineficaz en controlar sus síntomas. Se tomó muestra de aspirado nasal adicional y mostró gripe tipo B. Volvió al trabajo en el día 14 de la enfermedad h = sintiéndose todavía indispuerto, con dolor del cuerpo y nariz taponada.

(iii) Un hombre de 27 años de edad presentó sensación de calor, nariz taponada que es moqueante, dolor de cabeza, dolor del cuerpo, tos seca, irritación de los ojos durante los 4 últimos días.

La temperatura fue 38,5 °C, frecuencia cardíaca 60 /min, frecuencia respiratoria 16 /min, BP 120/70 mm de Hg, tórax normal con ruidos respiratorios normales, sin linfadenopatía, congestión conjuntiva, garganta clara.

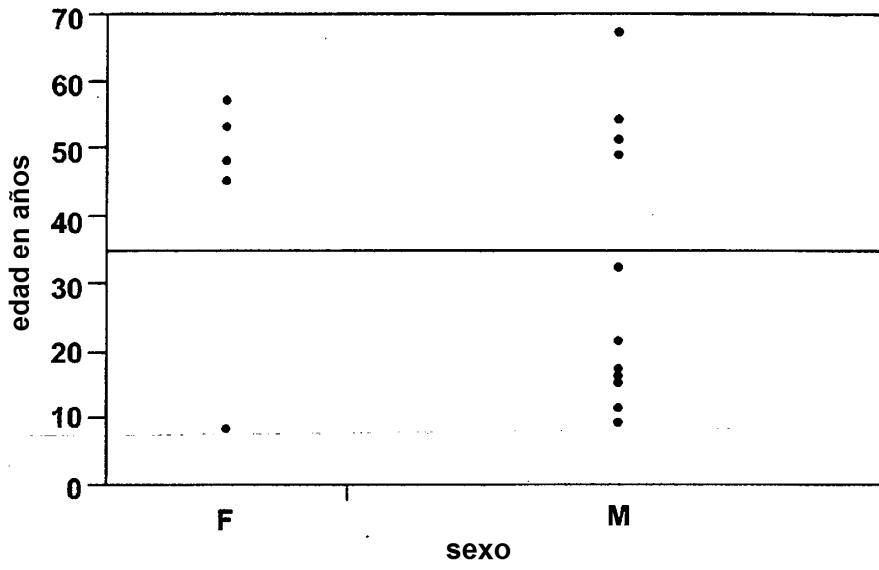
- 25 Se tomaron aspirado nasal y exudado faríngeo para virus y bacterias. Empezó con trimetoprim 200 mg dos veces al día durante 5 días.

IFA mostró gripe tipo B. Los cultivos bacterianos fueron negativos a las 48 y 72 horas.

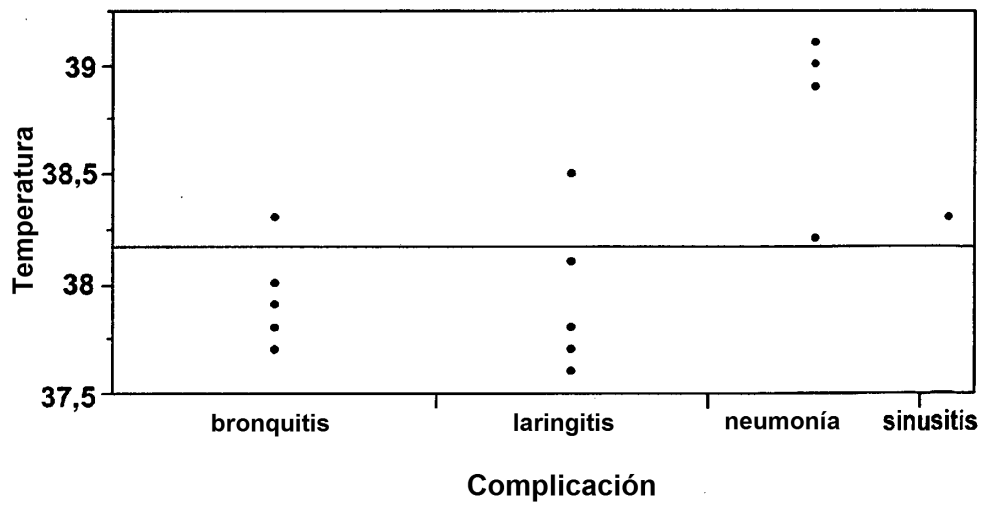
- 30 Se observó 2 días después y estaba igual. Fue a revisión en el día 5 de tratamiento. Su temperatura era 37,8 °C, todavía tenía dolor de cabeza e irritación de los ojos y nariz taponada. Se tomaron aspirado nasal y cultivo. Mostró gripe tipo B y sin crecimiento bacteriano. El tratamiento se detuvo. Empezó a recuperarse en el día 14 de la enfermedad cuando se sintió suficientemente bien para volver al trabajo.

**REIVINDICACIONES**

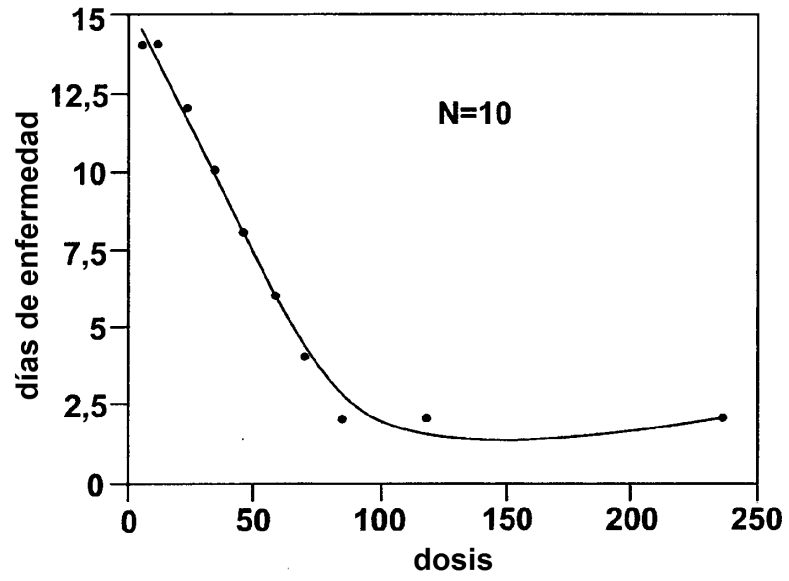
1. Una composición antiviral que comprende cinc y trimetoprim, en la que la relación de peso de cinc con respecto a trimetoprim es de 1:3 a 1:7.
- 5 2. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende entre aproximadamente 0,1 mg y 200 mg de cinc y entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 1000 mg de trimetoprim.
3. La composición de cualquier reivindicación precedente, en la que se aplica uno cualquiera o más de lo siguiente:
  - a) la composición comprende además uno o más de: un adyuvante, un excipiente, un tampón, un vehículo, una matriz, un aglutinante, un material de recubrimiento, un analgésico, una vitamina, un edulcorante, un sabor, un vehículo de liberación sostenida y un agente terapéutico adicional;
  - 10 b) la composición se formula como una medicación de liberación prolongada, un fluido inyectable, un aerosol, un gel, una píldora, una cápsula, una pastilla para chupar, una gárgara, una gota nasal, un colirio, un jarabe, un comprimido disoluble, un comprimido entéricamente recubierto, una aplicación dérmica o un parche transdérmico;
  - c) la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera o más de: cinc, trimetoprim, y una mezcla de cinc y trimetoprim, y en la que opcionalmente:
    - 15 i) la sal de cinc es una o más de:  $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnSO_4$ ,  $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$ ,  $ZnO_6H_{10}C_4 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$  y  $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$ , o un derivado de las mismas, y/o
    - ii) la sal de cinc es una o más de: sulfato de cinc, acetato de cinc y gluconato de cinc, y
    - d) la composición comprende un complejo de cinc y trimetoprim.
4. La composición de cualquier reivindicación precedente, para su uso en el tratamiento de una infección viral en un sujeto.
5. El uso de la composición de cualquier reivindicación precedente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección viral en un sujeto.
6. La composición de la reivindicación 4 o el uso de la reivindicación 5, en los que la infección viral es una o más de: una infección respiratoria viral, una infección viral aguda de las vías respiratorias, un picornavirus, rinovirus, un coronavirus, virus respiratorio sincitial, un virus de la gripe, un virus paragripal, adenovirus, una infección viral del corazón, una infección viral de los músculos, una infección viral del hígado y una infección viral de la piel, y en los que opcionalmente la infección viral es gripe A o gripe B.
7. Un kit que comprende: i) una composición antiviral según cualquier reivindicación precedente; y ii) uno o más de un vehículo orgánico hidrófobo, un disolvente polar orgánico, un emoliente, un agente tensioactivo; al menos un aditivo polimérico seleccionado de un agente de liberación prolongada, agente bioadhesivo, un gelificante, un agente formador de película, un agente de cambio de fase, agua y mezclas de los mismos; y opcionalmente, instrucciones para su uso.
8. Un kit que comprende cinc o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y trimetoprim o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la relación de peso de cinc con respecto a trimetoprim es de 1:3 a 1:7; y opcionalmente instrucciones para su uso.
- 35 9. El kit de la reivindicación 8, en el que se aplica uno cualquiera o más de lo siguiente:
  - a) se proporciona entre aproximadamente 0,1 mg y 200 mg de cinc y entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 1000 mg de trimetoprim;
  - b) el kit comprende además uno o más de: un adyuvante, un excipiente, un tampón, un vehículo, una matriz, un aglutinante, un material de recubrimiento, un analgésico, una vitamina, un edulcorante, un sabor, un vehículo de liberación sostenida y un agente terapéutico adicional;
  - 40 c) la sal de cinc es una o más de:  $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnSO_4$ ,  $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$ ,  $ZnO_6H_{10}C_4 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$  y  $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$ , o un derivado de la misma; y
  - d) la sal de cinc es una o más de: sulfato de cinc, acetato de cinc y gluconato de cinc.



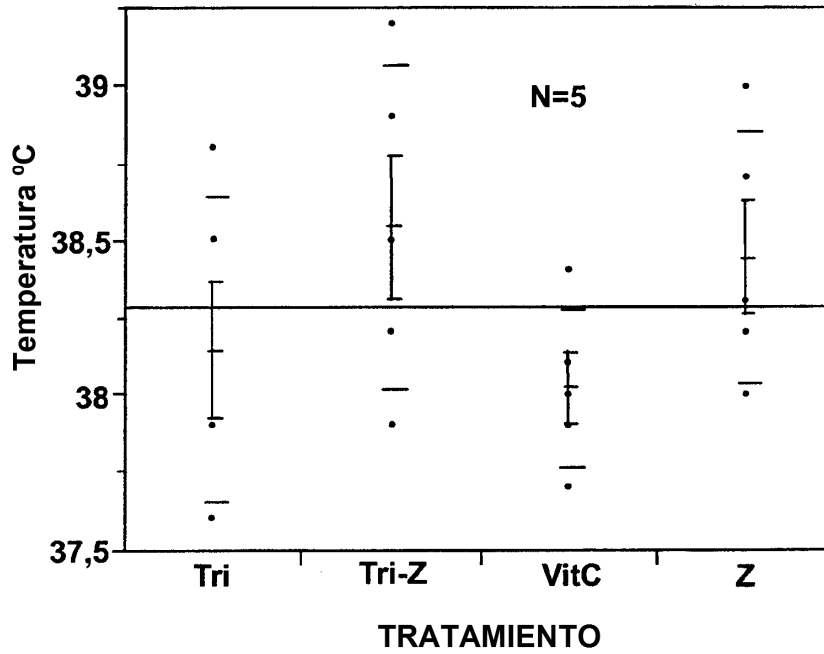
*Fig. 1*



*Fig. 2*

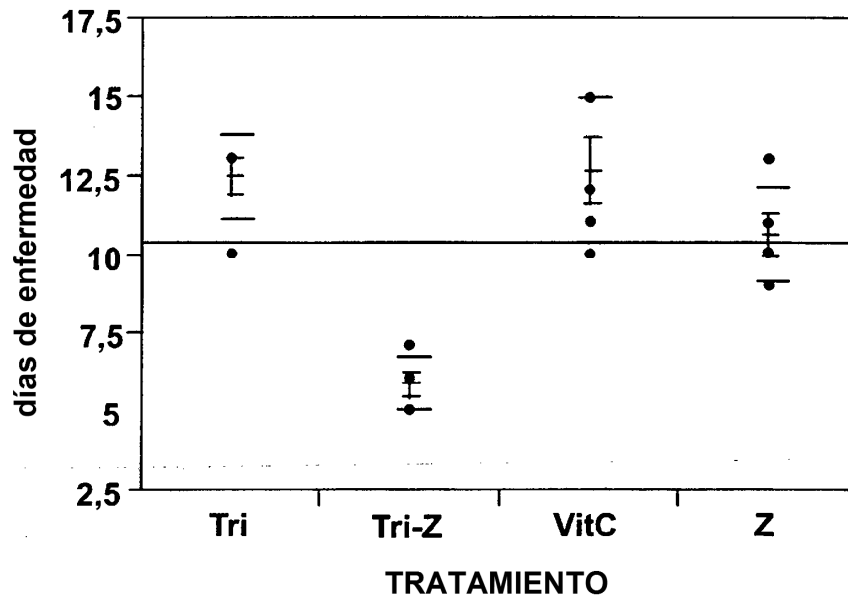


**Fig. 3**

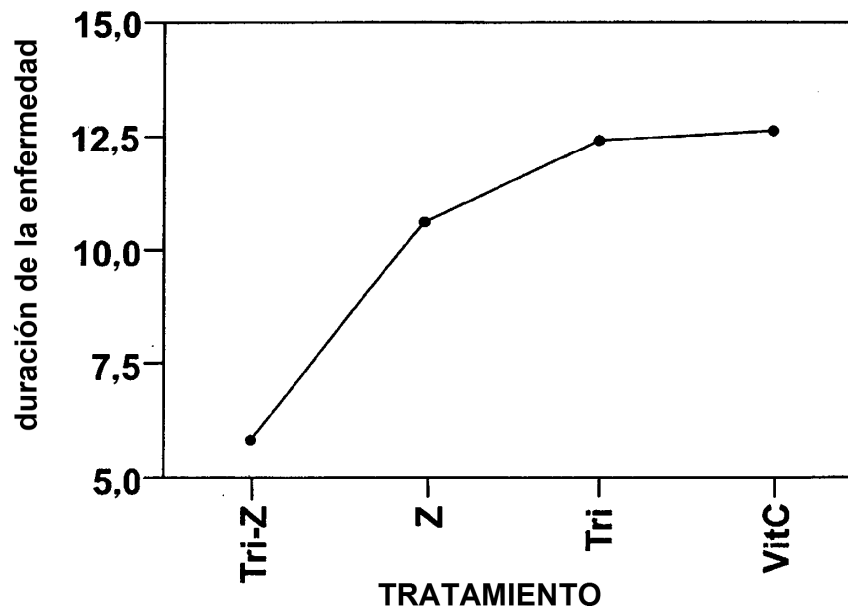


**Fig. 4**

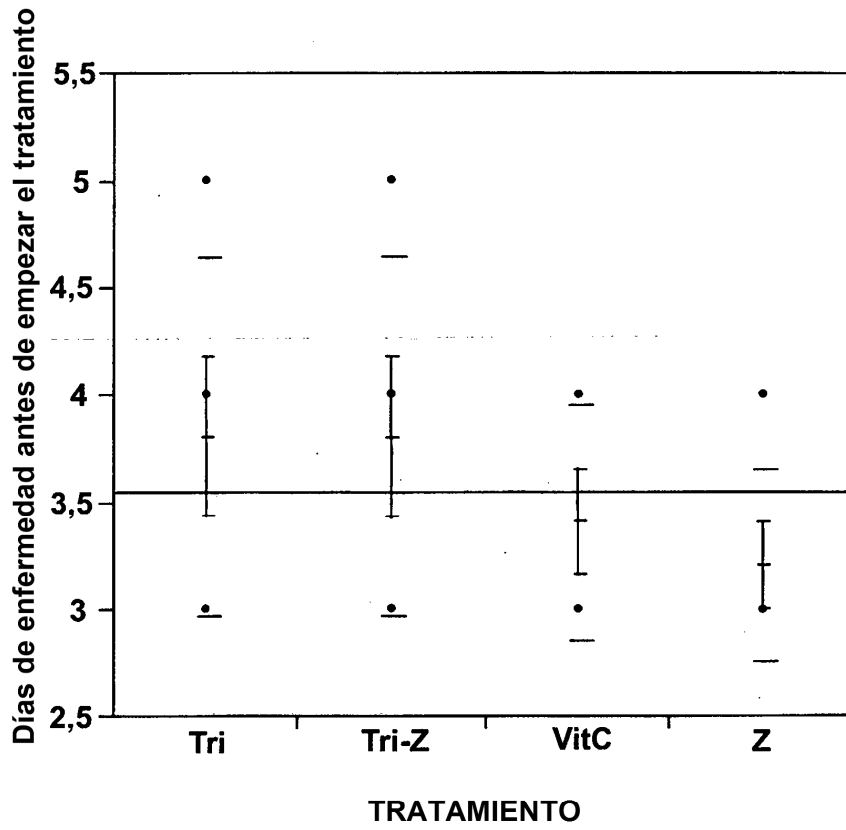




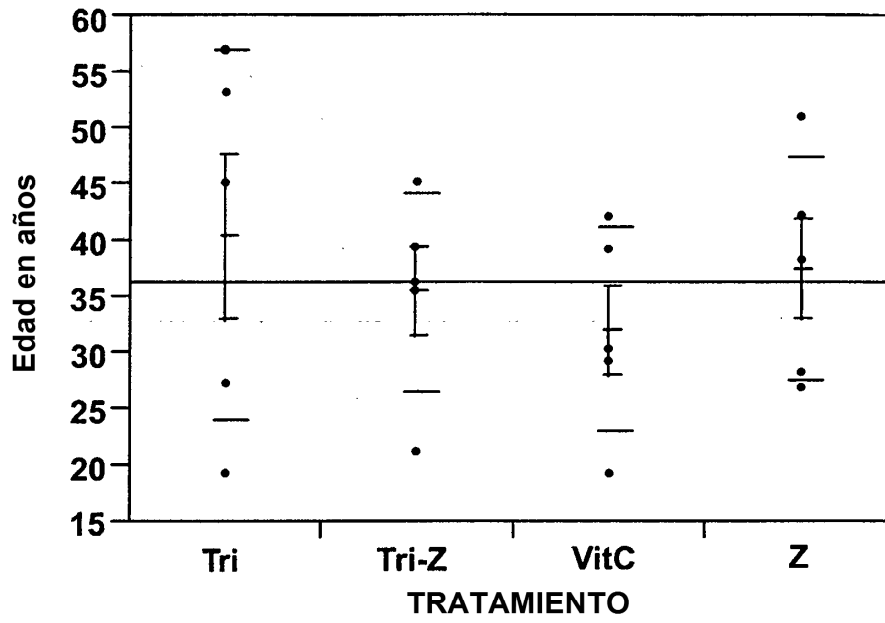
**Fig. 5**



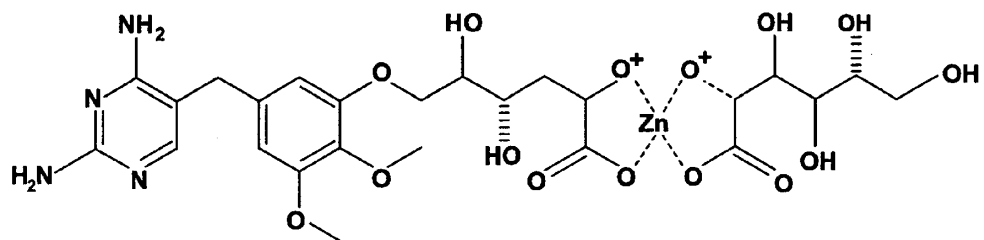
**Fig. 6**



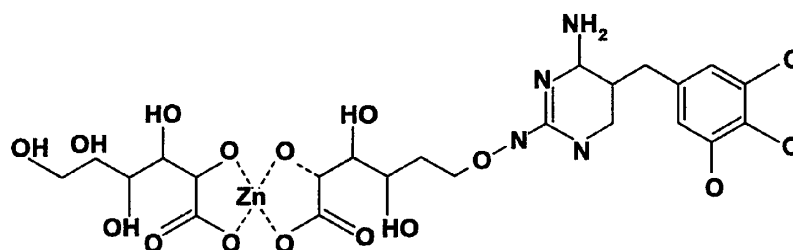
*Fig. 7*



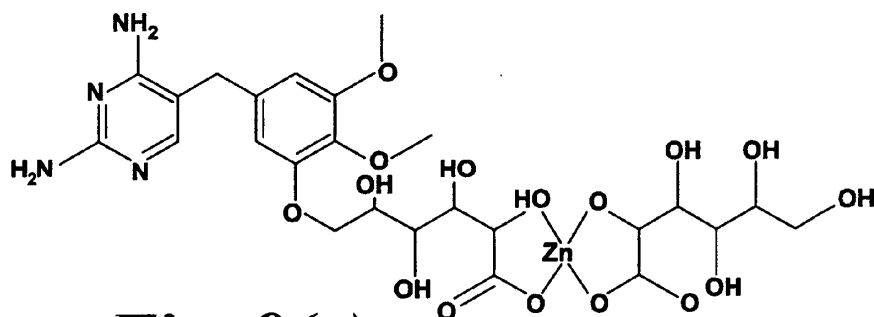
*Fig. 8*



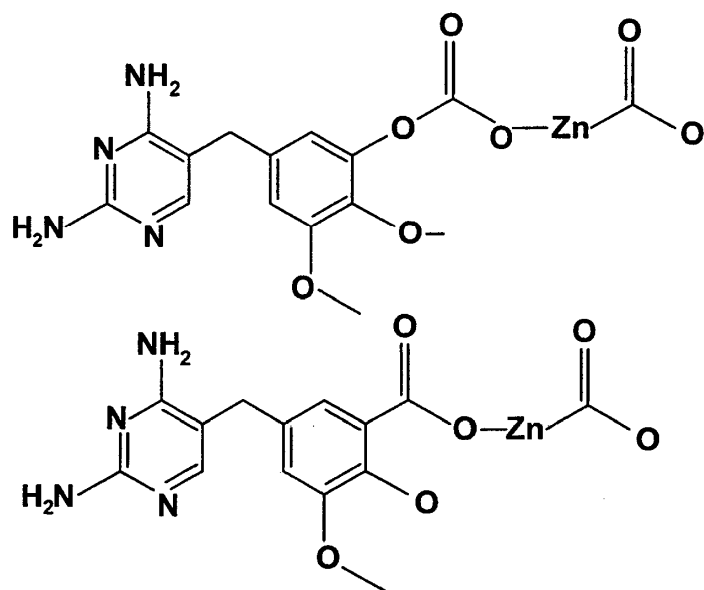
**Fig. 9(a)**



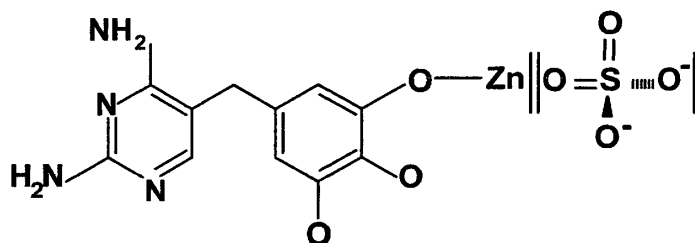
**Fig. 9(b)**



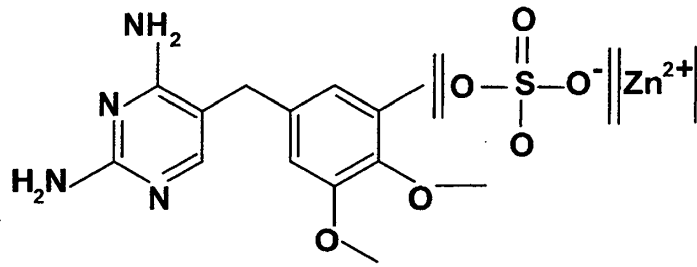
**Fig. 9(c)**



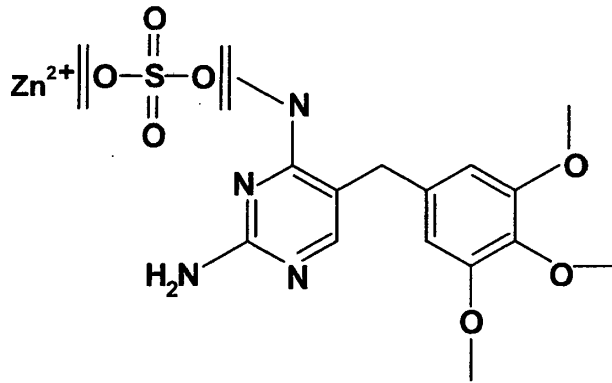
*Fig. 9(d)*



*Fig. 9(e)*



***Fig. 9(f)***



***Fig. 9(g)***