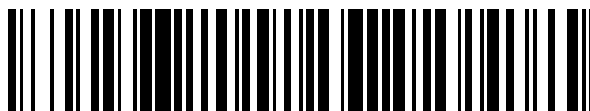


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 425**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61K 38/05** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2011 E 11851336 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2604264**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades virales**

30 Prioridad:

**23.12.2010 RU 2010152865**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.12.2014**

73 Titular/es:

**OBSHESTVO S OGRANICHENNOJ  
OTVETSTVENNOSTJU "CYTONIR" (100.0%)  
Muchnoy per. 2 of 321  
St. Petersburg 191023, RU**

72 Inventor/es:

**SMIRNOV, VJACHESLAV SERGEEVICH**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 524 425 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades virales.

**Campo de la Invención**

- 5 La invención se refiere a medicina, en particular a composiciones farmacéuticas basadas en péptidos, en particular a las preparaciones utilizadas para el tratamiento de enfermedades virales, tales como gripe y enfermedad respiratoria viral aguda (AVRD). Estas enfermedades, que son bastante graves en la actualidad (especialmente la gripe) van seguidas a menudo de complicaciones, tales como neumonía, bronquitis de diversas etiologías, inflamación del seno Técnica Anterior
- 10 Una medicación para el tratamiento de la gripe y AVRD, que acorta la duración de la enfermedad y reduce el número de complicaciones posteriores a la infección, a saber un interferón-alfa recombinante (exógeno) utilizado en forma de inyección con no menos de 40.000 unidades dos veces al día durante 10 días [N.G. Perminov et al. Reaferon. Koltzovo, 1993, p.p. 69-71].
- 15 La desventaja de esta preparación es el riesgo de efectos secundarios, siendo los más comunes entre ellos escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, pérdida de peso, reacciones alérgicas, leucopenia y trombocitopenia, etc. Adicionalmente, la administración de interferón exógeno puede contribuir a la formación de anticuerpos específicos anti-interferón, que pueden neutralizar por completo la preparación exógena administrada. [Treatment with Interferon. WHO scientific group presentation. Series of technical presentations 676. Geneva. 1984. Hoshino. A., et al. // Antiviral Res. 1983, Vol. 3. P. 59-65].
- 20 Los dipéptidos, tales como alfa-glutamyl-triptófano ( $\alpha$ -glu-trp) y alfa-lisil-glutamina ( $\alpha$ -lys-glu), son composiciones químicas capaces de inducir la síntesis de interferón endógeno en los pacientes. El interferón endógeno es más eficaz para el tratamiento de infecciones virales que el interferón exógeno, debido a que la administración de un inductor de interferón no promueve una formación excesiva de interferón y por tanto no causa efectos secundarios debidos a la posible sobredosis y, adicionalmente, el cuerpo del paciente no forma anticuerpos anti-interferón frente al interferón extraño. Los inductores de péptidos son seguros para uso terapéutico. [V.G. Morozov et al. Peptide
- 25 Thyromimetics. Spb Nauka, 2000, p.p. 19, 33].
- A-glu-trp puede restablecer los indicadores de inmunidad que habían sido reducidos por las infecciones de mixovirus (causantes de la gripe) [V.S. Smirnov, A. A. Selivanov, Prevention and Treatment of Influenza Regulators. SPb. Nauka, 1996]. Su efecto preventivo no dura más de 2 meses, después de lo cual la susceptibilidad al virus no sólo se restablece sino que puede incluso aumentar. Con la infección ya existente, la
- 30 administración de  $\alpha$ -glu-trp tiene un impacto importante sobre el curso y el resultado del proceso patológico.
- Las propiedades biológicas del dipéptido  $\gamma$ -glu-trp son similares a las de  $\alpha$ -glu-trp y el mismo es tan eficaz como  $\alpha$ -glu-trp [Li Kat Wa T.G. et al./ Brit. J. Clin. Pharmacol., 1996, 42, p. 365-370].
- El dipéptido A-glu-trp en la molécula timosina-alfa [J. Caldarella et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1983, 80, p. 7424-7427] exhibe también actividad inmunomoduladora.
- 35 La composición farmacéutica para administración parenteral que comprende 0,001-0,01% de  $\gamma$ -glu-trp en peso como acetato y un aditivo farmacéuticamente aceptable tal como solución acuosa de glicina al 5%, solución salina de poliglucina al 6%, etc. [Patente RU #2.120.298, M. cl. A61K 38/05, 1998] se utilizó para corregir la inmunodeficiencia en pacientes, aunque es escasamente eficaz para el tratamiento de infecciones virales tales como gripe y AVRD.
- 40 La composición farmacéutica "Citovir-3" que comprende 0,001-0,01% de dipéptido en peso así como hidrocloreuro de 2-bencil-bencimidazol y ácido ascórbico [Patente RU #2.165.254, M. cl. A61K 1991] se utiliza para la prevención y el tratamiento de gripe y AVRD. La composición comprende una sal monosódica de  $\alpha$ -glu-trp como el dipéptido promotor de la inducción endógena de interferón-alfa, que es muy eficaz al comienzo de una infección viral. El hidrocloreuro de 2-bencil-bencimidazol, que es un co-inductor de los interferones, mantiene la función
- 45 inmunoestimulante de  $\alpha$ -glu-trp. El ácido ascórbico a 0,02-0,050 g por dosis es un sustrato del enlace terminal del complejo respiratorio mitocondrial y mejora el efecto de los dos primeros componentes.
- Se ha demostrado que Citovir-3 es muy eficaz como tratamiento preventivo durante las epidemias de AVRD y gripe [K.S. Shipitsin et al. Epidemiological Infectious Diseases. 2010. #1, p.p. 57-61]. En cambio, si se administraba Citovir-3 después de la aparición clínica de la enfermedad, su eficacia era mucho menor. Adicionalmente, dosis
- 50 elevadas de ácido ascórbico pueden promover una gastritis aguda y, en casos raros, cólico renal en pacientes que sufran enfermedad de cálculos renales.

**Descripción de la Invención**

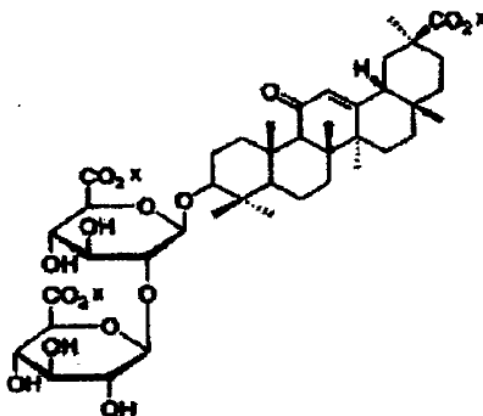
El resultado técnico al que está dirigida la invención reivindicada es la creación de una resistencia antiviral de larga duración que es necesaria y suficiente para una eliminación rápida y eficaz del virus y la desaparición de los síntomas de la enfermedad.

- 5 Dicho resultado técnico se consigue con una composición farmacéutica que comprende un inductor endógeno de interferón como un dipéptido basado en ácido glutámico y un co-inductor de interferón endógeno, comprendiendo el último ácido glicirrónico como una sal de sodio o de amonio, y el dipéptido se selecciona del grupo que comprende  $\alpha$ -glu-trp,  $\gamma$ -glu-trp, y  $\alpha$ -lys-glu en la ratio de componentes siguiente (mg por dosis):

Dipéptido basado en ácido glutámico	0,01-0,03
Ácido glicirrónico	10-500

- 10 La composición farmacéutica puede comprender además 50-500 mg/dosis de fumarato de sodio o succinato de sodio como el compuesto mejorador del efecto de los dos primeros componentes.

El ácido glicirrónico  $C_{42}H_{62}O_{16}$  es un compuesto triterpénico con la fórmula general siguiente:



donde X = H, Na,  $NH_4$

- 15 aislado del glicósido glicirricina obtenido de la raíz del regaliz.

El ácido glicirrónico exhibe actividad antiviral contra los virus del herpes y el papiloma [G.A. Tolstikov et al. Licorice: Biodiversity, Chemistry, Application in Medicine. Novosibirsk, "Geo," 2007, p.p. 305 - 207]. Se describió también una composición farmacéutica que contenía ácido glicirrónico, utilizada en la terapia compleja de la hepatitis C. [O.M. Ipatova, Phosphogliv: Mechanism of Action and Clinical Application. M., 2005, p. 318].

- 20 Se sabe que el ácido glicirrónico reduce la morbilidad y mortalidad en animales infectados con una dosis letal del virus de la gripe [Utsunomiya T. et al. Antimicrob. Agents Chemother., 1997, v.4, N 3, p.551-556]; sin embargo, los datos en posesión de los autores de la presente invención demostraban que la eficacia del ácido glicirrónico administrado a animales con infección ya avanzada era muy baja.

- 25 Un compuesto en una composición farmacéutica que comprende ácido glicirrónico y dipéptido basado en ácido glutámico, en particular alfa-glutamil-triptófano (Timogén), era problemático por la razón siguiente:

- La estructura del ácido glicirrónico está próxima a la de los corticosteroides, es decir a las hormonas adrenales. El Timogén es un análogo funcional de la hormona del timo. Es sabido que las hormonas del timo y adrenales son antagonistas unas de otras. Así, se demostró que la administración de Timalinum (extracto de timo) reduce significativamente la concentración de cortisol [G.M. Yakovlev et al. Bioregulatory Mechanisms. SPB. "Nauka." 1992, p. 20). Por tanto, la ausencia de antagonismo entre dichos compuestos y la suma expresada de las acciones terapéuticas de la composición que comprende estos compuestos resultó inesperada e impredecible a partir de las propiedades conocidas de los componentes.

- 35 El ácido glicirrónico es escasamente soluble en agua y fluido gástrico. Por ello, se utilizó el mismo como una sal trisódica o triamónica (ambas tienen idénticas propiedades), que son fácilmente solubles en agua y en fluido gástrico.

La composición farmacéutica reivindicada está pensada para uso oral y puede fabricarse en forma de tabletas, cápsulas, o jarabe.

5 Los componentes de la composición no reaccionan químicamente unos con otros; su composición puede prepararse por mezcla en equipo farmacéutico común seguida por transformación en tabletas o encapsulación seguida por envasado. La composición puede contener aditivos comunes farmacéuticamente aceptables.

La eficacia de la composición reivindicada fue estudiada en un modelo de supervivencia de los animales infectados con una dosis letal de virus de la influenza A/H3N2/ que se administraron durante un curso oral de 5 días de la composición reivindicada.

10 Los animales utilizados en el experimento eran ratones macho exogámicos que pesaban 16-18 g obtenidos del criadero de la Academia Rusa de Ciencia Médica. Durante una semana antes del experimento, los animales se mantuvieron en aislamiento en un vivero. Todos los animales se mantuvieron con una dieta equilibrada a temperatura y humedad estandarizadas.

Cada grupo experimental estaba constituido por 30 animales.

15 Para simular la infección experimental de gripe, la cepa del virus A/H3N2/Puerto Rico 8/34 adaptada para ratones se atenuó por paso a través de huevos embrionados. El título de virus antes del enfrentamiento era  $10^3$ - $10^4$  DL<sub>50</sub>/ml. Los animales se infectaron por vía intranasal. Las dosis virales eran 5 DL<sub>50</sub>/ml y 10 DL<sub>50</sub>/ml para las dos series de grupos.

La supervivencia de los ratones de los grupos de control el 10º día después del enfrentamiento con dichas dosis era cero, es decir las dosis examinadas eran letales.

20 El tratamiento de los ratones con la composición reivindicada se inició 24 horas después del enfrentamiento. Las composiciones se administraron por vía intraperitoneal a través de un tubo metálico especial atraumático en una solución isotónica de cloruro de sodio. La dosis de medicación se calculó para 1 kg del peso del animal. El volumen de la solución era 0,2 ml. El tratamiento tuvo una duración de 5 días. La eficacia de la composición se determinó por la supervivencia de los animales el día 21º después del enfrentamiento.

25 Los resultados del test se presentan en la tabla. Para comparación, se muestran también en la tabla los datos concernientes a la eficacia de los componentes de la composición separados: ácido glicirrónico (fila 8),  $\alpha$ -glu-trp (fila 9), y  $\alpha$ -lys-glu (fila 10).

30 El experimento demostró que cuando la composición contenía adicionalmente fumarato de sodio o succinato de sodio, el nivel de mieloperoxidasa en el suero sanguíneo era significativamente mayor que en los animales que recibieron la composición de dos componentes, lo que se explica por la producción reducida de oxígeno singlete y la reducción del deterioro celular subsiguiente.

La tabla demuestra que los componentes separados de la composición, tanto ácido glicirrónico como los dipéptidos no son suficientes y son escasamente eficaces para el tratamiento de los animales infectados con una dosis letal del virus.

35 El tratamiento de la gripe con la composición reivindicada asegura la supervivencia de los animales incluso cuando están infectados con la dosis (DL<sub>50</sub> = 10) que excede dos veces de la dosis letal (DL<sub>50</sub> = 5) del virus.

## ES 2 524 425 T3

Tabla

Supervivencia de los Animales a los que se ha Administrado un Tratamiento Oral de 5 Días de la Composición Reivindicada

Contenido de la composición farmacéutica, mg/dosis						Dosis viral, DL <sub>50</sub>	Supervivencia el día 21°
Fila	α-glu-trp	γ-glu-trp	α-lys-glu	sal de Na del ácido glicirrónico	Sal de NH <sub>4</sub> del ácido glicirrónico		
1	-	-	0,01	-	100	5	100
						10	83,3
2	-	-	0,03	100	-	5	100
						10	80
3	0,01	-	-	10	-	5	100
						10	83,3
4	-	0,01	-	-	10	5	100
						10	80
5	-	-	0,01	-	500	5	100
						10	83,3
6	0,01*				10	5	100
						10	93,3
7	0,01**			10		5	100
						10	90
8	-	-	-	100	-	5	30
						10	30
9	0,01	-	-	-	-	5	10
						10	10
10	-	-	0,01	-	-	5	20
						10	10

5 \* La composición comprendía también 500 mg de fumarato de sodio

\*\* La composición comprendía también 50 mg de succinato de sodio

### Aplicabilidad Industrial

La composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades virales puede fabricarse en plantas farmacéuticas especializadas en medicaciones orales,

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades virales que comprende un inductor de interferón endógeno como un dipéptido basado en ácido glutámico y un co-inductor de interferón endógeno, en la que dicho co-inductor de interferón endógeno comprende ácido glicirrónico como una sal de sodio o amonio, y dicho dipéptido se selecciona del grupo que comprende alfa-glutamil-triptófano, gamma-glutamil-triptófano, y alfa-lisil-glutamina en la ratio de componentes siguientes (mg por dosis):

Dipéptido basado en ácido glutámico	0,01-0,03
Ácido glicirrónico	10-500,0

- 10 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende adicionalmente fumarato de sodio en la cantidad de 50-500 mg por dosis,
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende adicionalmente succinato de sodio en la cantidad de 50-500 mg por dosis,