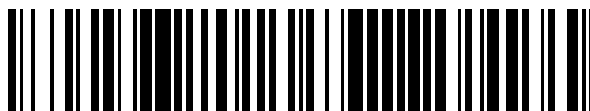


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 367**

51 Int. Cl.:

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 31/731 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10810910 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 2515889**

54 Título: **Composición antivírica sinérgica y uso de la misma**

30 Prioridad:

22.12.2009 US 282148 P

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

13.03.2015

73 Titular/es:

**MARINOMED BIOTECHNOLOGIE GMBH (100.0%)
Veterinärplatz 1 Gebäude HA/3/Stg. 3
1210 Vienna, AT**

72 Inventor/es:

**GRASSAUER, ANDREAS;
PRIESCHL-GRASSAUER, EVA;
MEIER, CHRISTIANE y
KÖNIG-SCHUSTER, MARIELLE**

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 531 367 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 antivírica sinérgica y uso de la misma.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se encuentra en el campo de la inmunología y se refiere al uso de carragenina junto con un inhibidor de la neuraminidasa para el tratamiento profiláctico o terapéutico de infección por el virus de influenza.

10 ESTADO DE LA TÉCNICA

Estructuralmente, los carragenanos son un grupo complejo de polisacáridos constituidos por unidades repetidas de monómeros relacionados con galactosa. En la actualidad, se distinguen tres tipos principales de carragenina, concretamente carragenina lambda, kappa e iota.

15 El efecto antivírico de la carragenina iota y kappa contra ortomixovirus, paramixovirus y coronavirus se ha desvelado previamente en el documento WO 2009/027057. El efecto antivírico de la carragenina iota y kappa contra una infección por rinovirus se ha desvelado previamente en el documento WO 2008/067982. Estos polímeros se han mostrado ser útiles en la preparación de composiciones farmacéuticas antivíricas adecuadas para su administración a la mucosa del tracto respiratorio.

El uso terapéutico de los inhibidores de la neuraminidasa se describe ampliamente en la bibliografía. Como se revisa por Burch y col. (Lancet Infect Dis. 2009 Sep; 9 (9): 537-45), el beneficio global de los inhibidores de la neuraminidasa se observa principalmente en una reducción del periodo de tiempo medio transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas de la infección y el comienzo del alivio de los síntomas en adultos infectados con el virus de la influenza. Por ejemplo, la administración del fármaco antivírico, zanamivir, a pacientes infectados del grupo de adultos sin riesgo, es decir, a adultos que no pertenecen al grupo YOPI (YOPI (*young, old, pregnant, immunocompromised*) = joven, anciano, embarazada, inmunodeprimido), puede reducir el valor de la media para el intervalo de tiempo transcurrido hasta el logro del alivio de los síntomas detectables en 0,57 días, mientras que la administración de un fármaco alternativo, oseltamivir, logra una reducción en 0,55 días. Al administrarse a individuos del grupo YOPI, es decir, personas con un aumento del riesgo de enfermar tras la infección vírica, el valor de la media del tiempo hasta la detección del alivio de los síntomas, indica que se reduce en 0,98 días, cuando se usa zanamivir y en 0,74 días cuando se usa oseltamivir. Estos datos sugieren que puede existir la posibilidad, así como la necesidad de mejores estrategias terapéuticas.

35 De acuerdo con la información de prescripción incluida en los envases disponibles en el mercado de TAMIFLU® (oseltamivir) y RELENZA® (zanamivir), los principios activos se indican para el tratamiento de enfermedad aguda no complicada debido a la infección por virus de influenza en pacientes que han sido sintomáticos durante no más de 2 días. Por lo tanto, no parece estar disponible actualmente ningún tratamiento terapéuticamente eficaz para pacientes que han sido sintomáticos durante más de 2 días.

Además, el aumento en la frecuencia de la resistencia vírica hacia los fármacos del virus de antiinfluenza, aprobados por la FDA, disponibles en el mercado, enfatiza adicionalmente la necesidad urgente de mejores compuestos antivíricos que podrían usarse para combatir las futuras epidemias o pandemias del virus de influenza (Ludwig S.; J Antimicrob Chemother. 2009 Jul; 64(1): 1-4.)

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

50 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención establecido en las reivindicaciones, proporcionar una estrategia eficiente para el tratamiento profiláctico o terapéutico de infección por el virus de influenza que supere los inconvenientes que se han mencionado anteriormente y, preferiblemente, que alivie incluso los síntomas asociados a la infección en pacientes que han sido sintomáticos durante 2 días o más.

55 Sorprendentemente, se ha descubierto que el uso de carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa, tal como oseltamivir (TAMIFLU®) o zanamivir (RELENZA®), muestra efectos terapéuticos sinérgicos, es decir, sustancialmente un mejor efecto curativo o de alivio de los síntomas en el transcurso de una infección por el virus de influenza en comparación con el efecto correspondiente de cada uno de los compuestos que se han mencionado anteriormente cuando se administran en solitario.

60 Adicionalmente, de forma sorprendente, se ha descubierto que la combinación de carragenina iota y/o kappa con un

- inhibidor de la neuraminidasa proporciona un beneficio adicional a los pacientes. Contrario a las observaciones previas, se determinó mediante un procedimiento por PCR en tiempo real cuantitativo y validado que más de la mitad de los individuos (24 de 42 niños) diagnosticados con una infección respiratoria se infectaron por un virus de influenza A o B y, además, por al menos otro virus respiratorio adicional. Por lo tanto, puede concluirse que un tratamiento que se dirige únicamente a un virus tendrá un éxito limitado. Por el contrario, una terapia combinada con carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa, es altamente probable que no solo sea eficaz contra el virus de la influenza sino también contra los virus respiratorios que causan co-infecciones, seleccionándose los virus respiratorios preferiblemente entre el grupo que consiste en rinovirus, coronavirus y paramixovirus.
- 5
- 10 Por lo tanto, en una primera realización, la presente invención se refiere a carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa para su uso como un medicamento en un tratamiento profiláctico o terapéutico combinado de un síntoma, afección o enfermedad causados por, o asociados a, una infección por un virus de influenza, incluyendo opcionalmente tal síntoma, afección o enfermedad causados por una co-infección de al menos un virus respiratorio adicional, típicamente seleccionado entre el grupo que consiste en rinovirus, coronavirus y paramixovirus.
- 15
- En un aspecto adicional, la invención se refiere a carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa para tal uso, donde el virus de influenza es un virus de influenza A o B.
- 20 En un aspecto adicional, la invención se refiere a carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa para el uso que se ha mencionado anteriormente, en el que el paramixovirus es un virus sincitial respiratorio, metapneumovirus o parainfluenzavirus.
- El inhibidor de la neuraminidasa puede seleccionarse entre, pero sin limitación, el grupo que consiste en zanamivir, oseltamivir, peramivir y laninamivir.
- 25
- En un aspecto adicional, la invención se refiere a carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa para tal uso, donde el inhibidor de la neuraminidasa es zanamivir u oseltamivir.
- 30 TAMIFLU[®], según está disponible en el mercado, comprende fosfato de oseltamivir, que es un profármaco del metabolito activo, carboxilato de oseltamivir, y está adaptado específicamente para su administración oral. Cuando se pretende una administración intranasal de acuerdo con la presente invención, puede usarse la forma activa, carboxilato de oseltamivir, en lugar de la forma del profármaco de fosfato.
- 35 Por lo tanto, el término "oseltamivir", como se usa en el presente documento, se refiere a carboxilato de oseltamivir o fosfato de oseltamivir, a menos que se indica explícitamente otra cosa o a menos que pueda derivarse un significado diferente de la divulgación.
- La afección o enfermedad a prevenir, tratar o aliviar se selecciona principalmente entre el grupo que consiste en bronquitis aguda, bronquitis crónica, rinitis, sinusitis, crup, bronquiolitis aguda, faringitis, tonsilitis, laringitis, traqueítis, asma y neumonía, mientras que dicho síntoma a prevenir, tratar o aliviar se selecciona entre el grupo que consiste en fiebre, dolor, mareo, temblores, sudoración y deshidratación.
- 40
- Por los datos experimentales en un modelo de ratón, se muestra que el efecto sinérgico de la carragenina iota y/o kappa con inhibidores de la neuraminidasa proporciona un aumento en la apertura de la ventana terapéutica más allá de la ventana terapéutica disponible en la actualidad de sólo 48 horas después de la aparición de los primeros síntomas de infección, como se indica junto con la administración de los fármacos inhibidores neuraminidasa disponibles en el mercado que se han mencionado anteriormente. Por primera vez, la presente invención permite un tratamiento exitoso de pacientes enfermos incluso después de un periodo de más de 2 días desde la primera aparición de síntomas.
- 45
- 50 Por consiguiente, la invención también se refiere a un uso combinado de carragenina iota y/o kappa y un inhibidor de la neuraminidasa para los fines que se han mencionado anteriormente, en el que la medicación se inicia 24 horas o más tras la infección.
- 55
- En un aspecto adicional, la invención se refiere a carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa para el uso que se ha mencionado anteriormente, en el que la administración de medicamentos que contienen el componente carragenina y el componente inhibidor de la neuraminidasa, ya sea por separado o mezclados juntos en una única composición farmacéutica, se inicia 48 horas o más tras la infección.
- 60

En otra realización, la presente invención se refiere a carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa para su uso en la fabricación de una composición farmacéutica o un kit de partes adecuado para un tratamiento profiláctico o terapéutico combinado de un síntoma, afección o enfermedad causados por, o asociados a, una infección por un virus de la influenza.

5 En una realización más, la presente invención se refiere a un procedimiento de intervención o tratamiento profiláctico o terapéutico de un síntoma, afección o enfermedad causados por, o asociados a, cualquier o ambos de una infección por un virus de la influenza y una co-infección por al menos un virus respiratorio diferente, el virus respiratorio típicamente seleccionado entre el grupo que consiste en rinovirus, coronavirus y paramixovirus, comprendiendo el procedimiento administrar a un individuo en riesgo de o que padece dicha infección o co-infección o ambas, una cantidad antivírica eficaz de carragenina iota y/o kappa junto con una cantidad antivírica eficaz de un inhibidor de la neuraminidasa.

10 En un aspecto adicional, la invención se refiere a tal procedimiento, en el que el inhibidor de la neuraminidasa se selecciona entre el grupo que consiste en zanamivir, oseltamivir, peramivir y laninamivir.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a tal procedimiento, en el que la administración de carragenina iota y/o kappa junto con el inhibidor de la neuraminidasa se inicia 24 horas o más tras la infección.

20 En un aspecto adicional, la invención se refiere a tal procedimiento, en el que la administración de carragenina iota y/o kappa junto con el inhibidor de la neuraminidasa se inicia 48 horas o más tras la infección.

Las unidades de dosificación farmacéutica de la terapia combinada de la presente invención pueden administrarse por cualquier ruta adecuada, que incluye, pero sin limitación, administración oral, por inhalación o intranasal o cualquier combinación de administración oral, por inhalación e intranasal.

25 En un aspecto adicional, la invención se refiere a tal procedimiento, en el que la administración se hace por administración oral, por inhalación o intranasal, o cualquier combinación de las mismas. En un aspecto adicional, la invención se refiere a tal procedimiento, en el que el inhibidor de la neuraminidasa se proporciona en forma de una composición farmacéutica líquida y se administra por vía oral, mientras que el compuesto de carragenina se proporciona en forma de una solución líquida y se administra por vía intranasal, opcionalmente por pulverización.

30 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica adecuada para la aplicación profiláctica o terapéutica contra la infección por virus de la influenza, que comprende una cantidad antivírica eficaz de carragenina iota y/o kappa y una cantidad antivírica eficaz de un inhibidor de la neuraminidasa.

35 Se ha descubierto que la biodisponibilidad absoluta del metabolito activo de oseltamivir administrado por vía oral oralmente es de aproximadamente el 80% en el modelo de ratón. El metabolito activo es detectable en plasma murino en 30 minutos después de la administración y alcanza concentraciones máximas después de 3 a 4 horas después de la administración del fármaco. Sin embargo, se ha descubierto que la biodisponibilidad absoluta de zanamivir administrado por vía oral es muy baja, es decir, únicamente de aproximadamente el 2% de media. Después de la aplicación intranasal o inhalación oral de zanamivir, se absorbió sistemáticamente una media del 10 al 20% de la dosis administrada, en general, alcanzándose concentraciones en suero máximas en 1 a 2 horas después de la administración.

40 Debido a la mayor viscosidad de una solución líquida que comprende un inhibidor de la neuraminidasa junto con carragenina iota y/o kappa, en comparación con tal solución líquida sin un compuesto de carragenina, el tiempo de detención del inhibidor de la neuraminidasa con respecto a la mucosa aumenta y, por lo tanto, se mejora la captación sistémica en el cuerpo.

45 Por lo tanto, la administración intranasal de una solución líquida que comprende un inhibidor de la neuraminidasa junto con carragenina iota y/o kappa, no sólo ofrece la posibilidad del tratamiento directo de un individuo con el inhibidor de la neuraminidasa, es decir, zanamivir o el metabolito activo de oseltamivir, en la cavidad nasal que es el sitio principal de replicación vírica, sino que también permite obtener los niveles de fármaco sistémico necesarios del inhibidor de la neuraminidasa mediante la administración de una cantidad inferior de dicho fármaco.

50 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica de este tipo que comprende tanto un inhibidor de la neuraminidasa como carragenina iota y/o kappa, adaptada en forma de pulverización nasal.

60 En el caso de zanamivir, no está disponible en el momento ninguna formulación oral, lo que da como resultado unas

ventas bajas del medicamento que ha de inhalarse actualmente. La inclusión de una cantidad antivírica eficaz de zanamivir en una formulación de pulverización nasal que comprende carragenina iota y/o kappa da como resultado una eficacia local y sistémica de zanamivir junto con el efecto antivírico de carragenina iota y/o kappa y, de este modo, una mejora dramática del efecto terapéutico antiinfluenza de zanamivir.

5 En un aspecto adicional, la invención se refiere a tal composición farmacéutica, en la que dicho inhibidor de la neuraminidasa es zanamivir.

10 En un aspecto adicional, la invención se refiere a tal composición farmacéutica, en la que dicho inhibidor de la neuraminidasa es oseltamivir, en particular carboxilato de oseltamivir.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a un kit de partes adecuado para el tratamiento profiláctico o terapéutico de infección por el virus de influenza, que comprende un primer recipiente que comprende una cantidad antivírica eficaz de carragenina iota y/o kappa junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un segundo recipiente que comprende una cantidad antivírica eficaz de un inhibidor de la neuraminidasa junto con un vehículo farmacéuticamente, y preferiblemente un prospecto que contiene instrucciones para un uso combinado de dichos componentes antivíricos eficaces.

20 Las cantidades de dosificación eficaces de combinaciones de carragenina kappa e iota con inhibidores de la neuraminidasa de acuerdo con la presente invención pueden comprender unidades de dosificación farmacéutica habituales que contienen la combinación del inhibidor de la neuraminidasa a una dosificación que varía típicamente de 0,01-10 mg/kg/d (oseltamivir) o que varía de 0,01-1 mg/kg/d (zanamivir), y de un polímero de carragenina a una dosificación de 0,1-50 µg/kg/d, preferiblemente de 2-35 µg/kg/d y mucho más preferiblemente de 8-25 µg/kg/d.

25 Las dosis de polímero se administran por vía intranasal o por inhalación típicamente de 100-400 µl por aplicación. Por ejemplo, se aplica un producto de combinación que contiene carragenina kappa e iota a una concentración de 2400 µg/ml tres veces por día pulverizando 140 µl en cada fosa nasal. Esto corresponde a una dosis diaria de 2016 µg/d o aproximadamente 27 µg/kg/d.

30 La presente invención se ilustra adicionalmente por las siguientes figuras y ejemplos sin limitarse a los mismos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

35 Figura 1 muestra el efecto de un tratamiento de combinación con carragenina iota y Tamiflu® sobre la supervivencia de ratones infectados con el virus de influenza; el tratamiento antivírico se inició 2 días después de la infección. Ordenada = supervivencia de los ratones en porcentaje; abscisa = días después de la infección.

40 rombos blancos = control negativo (placebo); tratados por vía intranasal con 25 µl de una solución al 0,5% de NaCl por fosa nasal, cuadrados negros = tratados con carragenina iota, círculos negros = tratados con TAMIFLU®, triángulos negros = tratados con una combinación de carragenina iota y TAMIFLU®.

45 Figura 2 muestra el efecto de un tratamiento de combinación con carragenina iota y Tamiflu® sobre el peso de ratones infectados con el virus de la influenza cuando el tratamiento se inició 1 día después de la infección. Ordenada = Peso medio de los ratones en gramos; abscisa = días después de la infección.

círculos blancos = control negativo (placebo) tratados con 25 µl de NaCl al 0,5% por fosa nasal; cuadrados negros = tratados con carragenina iota, círculos negros = tratados con TAMIFLU®, triángulos negros = tratados con una combinación de carragenina iota y TAMIFLU®.

50 Figura 3 muestra el efecto de un tratamiento de combinación con carragenina iota y oseltamivir sobre la supervivencia de ratones infectados con el virus de influenza; el tratamiento antivírico se inició 2 días después de la infección. Ordenada = supervivencia de los ratones en porcentaje; abscisa = días después de la infección.

círculos negros = control negativo (placebo); tratados por vía intranasal con 25 µl de una solución al 0,5% de NaCl por fosa nasal, cuadrados negros = tratados con oseltamivir, rombos negros = tratados con carragenina iota, triángulos negros = tratados con una combinación de carragenina iota y oseltamivir.

55 Figura 4 muestra el efecto de un tratamiento de combinación con carragenina iota, carragenina kappa y zanamivir sobre la supervivencia de ratones infectados con el virus de influenza; el tratamiento antivírico se inició 2 días después de la infección. Ordenada = supervivencia de los ratones en porcentaje; abscisa = días después de la infección.

60 círculos negros = control negativo (placebo), tratados por vía intranasal con 25 µl de una solución al 0,5% de NaCl por fosa nasal; cuadrados negros = tratados con zanamivir; rombos negros = tratados con una combinación de carragenina iota y carragenina kappa; triángulos negros = tratados con una combinación

de carragenina iota, carragenina kappa y zanamivir.

EJEMPLOS

5 Para que la presente invención pueda entenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Sin embargo, no pretenden interpretarse como limitantes de la invención en ningún aspecto.

Ejemplo 1: Efecto terapéutico sinérgico de la carragenina iota y TAMIFLU® en ratones con tratamiento que comienza 48 horas después de la infección.

10 Se infectaron 40 ratos C57Bl6 con una dosis letal (10 x DL₅₀) del virus de influenza A/PR/8/34 por instilación intranasal (i.n.) sin anestesia. Después de la infección de la cavidad nasal, el virus se expande en el tracto respiratorio y por último causa una neumonía letal en los ratones. Este modelo imita la infección por influenza natural en seres humanos por medio del tracto respiratorio que a menudo causa afecciones graves.

15 Los ratones se dividieron en cuatro grupos de 10 ratones cada uno. 48 horas después de la infección, los ratones se trataron dos veces al día i.n. sin anestesia, donde el primer grupo se trató con un placebo (25 µl de solución acuosa al 0,5% de NaCl por fosa nasal) como un control negativo, y el segundo grupo se trató exclusivamente con 25 µl por fosa nasal de una solución polimérica acuosa de carragenina iota a una concentración de 1200 µg/ml. Los grupos 20 tres y cuatro se alimentaron con 10 mg/kg/d de TAMIFLU® por vía oral, donde el tercer grupo recibió adicionalmente el polímero de carragenina iota por vía intranasal a la concentración anterior, mientras que el cuarto grupo recibió el tratamiento de placebo intranasal además de la administración oral de Tamiflu®. El tratamiento sin anestesia asegura que el polímero de carragenina administrado no alcanza los pulmones y, por lo tanto, permite medir el efecto 25 inhibidor del polímero sobre la expansión del virus en el tracto respiratorio. La supervivencia de los animales se determinó diariamente como un parámetro sustituto para la salud. La diferencia en el número de animales supervivientes se evaluó usando una prueba de clasificación logarítmica.

30 Como se muestra en la Figura 1, todos los ratones del grupo tratado con placebo (rombos blancos) murieron en 11 días. La supervivencia de los ratones se mejoró significativamente cuando se trataron con carragenina iota (cuadrados negros, 4/10 = 4 supervivientes de 10) o TAMIFLU® (círculos negros, 3/10). Sin embargo, cuando los ratones se trataron con carragenina iota junto con TAMIFLU® (triángulos negros) 6 de 10 animales sobrevivieron a la infección por el virus de la influenza letal.

35 Dada la alta capacidad de predicción de los modelos de ratón para el desarrollo de los fármacos antiinfluenza, este resultado demuestra que la eficacia terapéutica de las dosificaciones orales de TAMIFLU® puede aumentarse significativamente cuando se proporciona en combinación con la administración intranasal de dosificaciones de carragenina iota, incluso en casos en los que la terapia comienza solo 48 horas después de la infección. Esto es de importancia particular dado que no parece estar disponible actualmente ningún régimen terapéutico para tales 40 casos.

Ejemplo 2: Efecto terapéutico sinérgico de la carragenina iota y TAMIFLU® en ratones con tratamiento que comienza 24 horas después de la infección.

45 Dado que se sabe que para TAMIFLU® (fosfato de oseltamivir) la eficacia terapéutica es mejor cuando el tratamiento se inicia en 24 horas después de la aparición de los primeros síntomas de infección, se analizó si el tratamiento combinado con la carragenina iota, podría mejorar la eficacia terapéutica de TAMIFLU®. Dado que el tratamiento con TAMIFLU® ya proporciona un alto grado de protección frente a un brote fatal de la enfermedad, el peso del animal 50 medio se usó como un parámetro sustituto para la estimación de la salud de los animales. El peso del animal se comparó usando la prueba t. El experimento se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 1, siendo la única diferencia que el tratamiento ya comenzó 24 horas después de la infección.

55 Como se muestra en la Figura 2, todos los animales tuvieron una pérdida de peso debido a la infección por el virus de influenza letal. Aunque el tratamiento con TAMIFLU® (círculos negros) o carragenina iota (cuadrados negros) como el único principio activo dio como resultado un aumento dramático en la tasa de supervivencia (véase el Ejemplo 11), dicho tratamiento, a pesar de que ya había comenzado 24 horas después de la infección, no proporcionó un beneficio significativo con respecto a la pérdida de peso en los primeros siete días. Por el contrario con respecto a esto, el tratamiento combinado con TAMIFLU® y carragenina iota (triángulos negros) dio como resultado un efecto sinérgico que se determinó por una pérdida de peso significativamente menor en comparación con el tratamiento con placebo (círculos blancos), como puede observarse en la figura, con respecto al día 3 hacia 60 adelante ($p_{máx} < 0,004$). Además, la combinación de TAMIFLU® y carragenina iota fue significativamente mejor en

comparación con TAMIFLU® en solitario en los días 2, 3 y 4, lo que indica una superioridad terapéutica del tratamiento combinado sobre el tratamiento en solitario con TAMIFLU® como el único principio activo.

5 Ejemplo 3: Efecto terapéutico sinérgico de la carragenina iota y oseltamivir en ratones mediante un tratamiento que comienza 48 horas después de la infección.

10 La infección de los ratones se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 1. Los ratones se dividieron en cuatro grupos de 10 ratones cada uno. 48 horas después de la infección, los ratones se trataron dos veces al día i.n. sin anestesia, donde el primer grupo se trató con un placebo (25 µl de solución acuosa al 0,5% de NaCl por fosa nasal) como un control negativo, el segundo grupo se trató por vía oral con oseltamivir a una dosificación de 5 mg/kg/d, el tercer grupo se trató con 25 µl por fosa nasal de una solución acuosa de polímero de carragenina iota, a una concentración de 1200 µg/ml, y el cuarto grupo se trató con una combinación de carragenina iota y oseltamivir dos veces al día, donde el oseltamivir se administró por vía oral a una dosificación de 5 mg/kg/d, y la cantidad total de la carragenina iota administrada por vía intranasal fue de 100 µl que corresponde a una cantidad de 12 µg por día. La supervivencia de los animales se determinó diariamente como un parámetro sustituto para la salud. La diferencia en el número de animales supervivientes se evaluó usando una prueba de clasificación logarítmica.

20 Como se muestra en la Figura 3, la supervivencia de los ratones se mejoró significativamente cuando se trataron por una combinación de terapia que comprende la administración intranasal de carragenina iota y la administración oral de oseltamivir (6/10) en comparación con el placebo (0/10), un tratamiento con oseltamivir en solitario (3/10) o un tratamiento con carragenina iota en solitario (4/10). Este resultado demuestra que un tratamiento de los ratones 48 horas después de la infección con oseltamivir puede mejorarse significativamente cuando se combina con el tratamiento intranasal por carragenina iota.

25 Ejemplo 4: Efecto terapéutico sinérgico de carragenina iota, carragenina kappa y zanamivir en ratones con un tratamiento que comienza 48 horas después de la infección.

30 El experimento se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 3, siendo las diferencias que se usó zanamivir administrado por vía intranasal (0,5 mg/kg/d) en lugar de oseltamivir administrado por vía oral, que se usó una combinación de carragenina iota y carragenina kappa en lugar de carragenina iota en solitario (la cantidad total del polímero de carragenina administrado por vía intranasal fue de 100 µl, que corresponde a una cantidad de 120 µg por día), el tamaño del grupo fue de 20 ratones por grupo y la concentración de zanamivir en la solución acuosa usada fue de 0,1 mg/ml, que corresponde a 0.5 mg de fármaco activo por 1 kg de peso corporal (peso promedio por ratón de aprox. 20 g).

35 Como se muestra en la Figura 4, la supervivencia de los ratones se mejoró significativamente cuando se trataron con una combinación triple de carragenina iota, carragenina kappa y zanamivir (1/20), cuando se compara con el tratamiento con zanamivir en solitario (7/20), una combinación de carragenina iota y carragenina kappa (3/20) o el placebo (5/20). Este resultado demuestra que un tratamiento intranasal de otro modo ineficaz de los ratones con zanamivir puede mejorarse cuando se combina con una mezcla de carragenina kappa e iota, lo que sugiere un resultado terapéutico positivo, incluso cuando el tratamiento se inicia después de 48 horas después de la infección.

REVINDICACIONES

- 5 1. Carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa para su uso como un medicamento en un tratamiento profiláctico o terapéutico combinado de un síntoma, afección o enfermedad causados por, o asociados a, una infección por un virus de influenza o causados por, o asociados a, una infección concomitante por un virus de influenza y al menos un virus respiratorio diferente.
- 10 2. Carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa para su uso como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el virus de influenza es un virus de influenza A o B, y/o en el que el virus respiratorio se selecciona entre el grupo que consiste en rinovirus, coronavirus y paramixovirus.
- 15 3. Carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa para su uso como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor de la neuraminidasa se selecciona entre el grupo que consiste en zanamivir, laninamivir, peramivir y oseltamivir.
- 20 4. Carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa para su uso como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha afección o enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en bronquitis aguda, bronquitis crónica, rinitis, sinusitis, crup, bronquiolitis aguda, faringitis, tonsilitis, laringitis, traqueítis, asma y neumonía.
- 25 5. Carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa para su uso como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que carragenina iota y/o kappa se aplica en una cantidad de 0,1-50 µg/kg/d, preferiblemente de 2-35 µg/kg/d y mucho más preferiblemente de 8-25 µg/kg/d.
- 30 6. Carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa para su uso como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la administración de dicho medicamento se inicia 24 horas o más tras la infección.
- 35 7. Carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa para su uso como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la administración de dicho medicamento se inicia 48 horas o más tras la infección.
- 40 8. El uso de carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa en la fabricación de una composición farmacéutica o un kit de partes apropiado para un tratamiento profiláctico o terapéutico combinado de un síntoma, afección o enfermedad causados por, o asociados a, una infección por un virus de influenza o causados por, o asociados a, una infección concomitante por un virus de influenza y al menos un virus respiratorio diferente.
- 45 9. Carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa para su uso como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho medicamento es adecuado para su administración oral, por inhalación o intranasal, o cualquier combinación de los mismos.
- 50 10. Carragenina iota y/o kappa junto con un inhibidor de la neuraminidasa para su uso como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor de la neuraminidasa se proporciona en forma de una composición farmacéutica líquida para su administración oral, mientras que el componente carragenina se proporciona en forma de una solución líquida para su administración intranasal.
- 55 11. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de un síntoma, afección o enfermedad causados por, o asociados a, una infección por un virus de influenza o causados por, o asociados a, una infección concomitante por un virus de influenza y al menos un virus respiratorio diferente, que comprende una cantidad antivírica eficaz de carragenina iota y/o kappa y una cantidad antivírica eficaz de un inhibidor de la neuraminidasa.
- 60 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que dicho inhibidor de la neuraminidasa se selecciona entre el grupo que consiste en zanamivir, laninamivir, peramivir y oseltamivir.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 o 12, adaptada en forma de un pulverizador nasal.
14. Un kit de partes para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de un síntoma, afección o

5 enfermedad causados por, o asociados a, una infección por un virus de influenza o causados por, o asociados a, una infección concomitante por un virus de influenza y al menos un virus respiratorio diferente, que comprende un primer recipiente que comprende una cantidad antivírica eficaz de carragenina iota y/o kappa junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un segundo recipiente que comprende una cantidad antivírica eficaz de un inhibidor de la neuraminidasa junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, e instrucciones para un uso combinado de dichos componentes antivíricos eficaces.

10 15. El kit de partes de la reivindicación 14, en el que el inhibidor de la neuraminidasa se selecciona entre el grupo que consiste en zanamivir y oseltamivir.

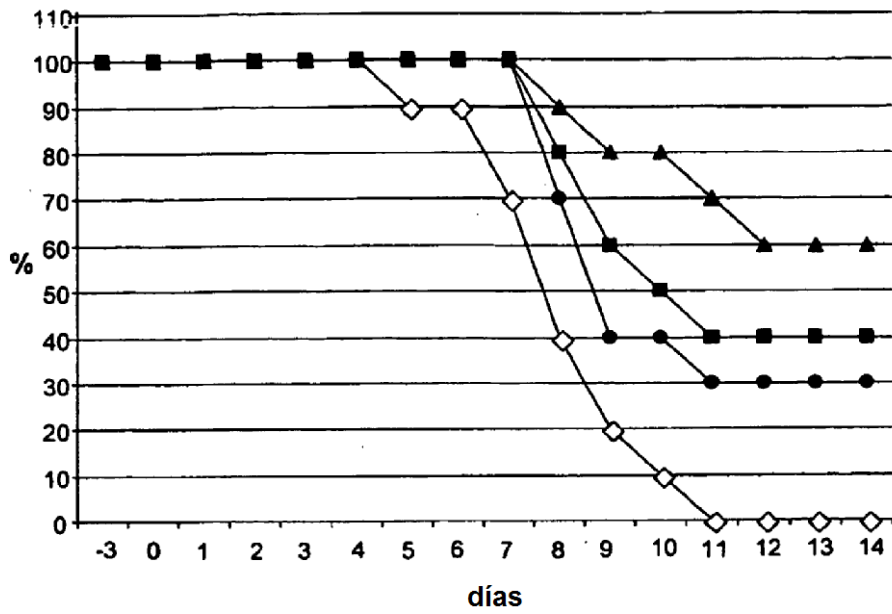


Fig 1

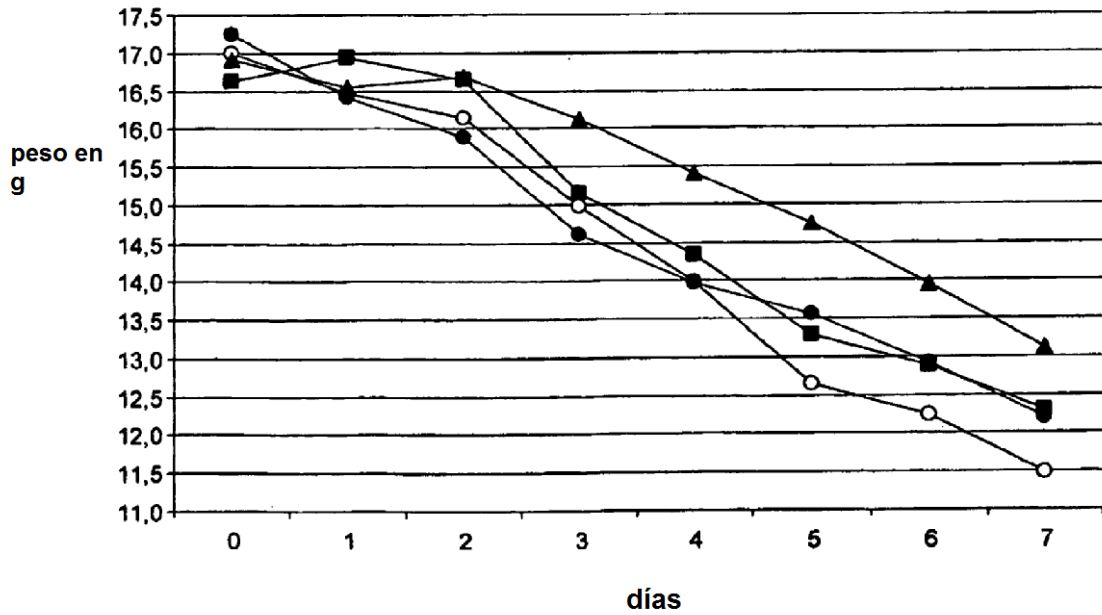


Fig 2

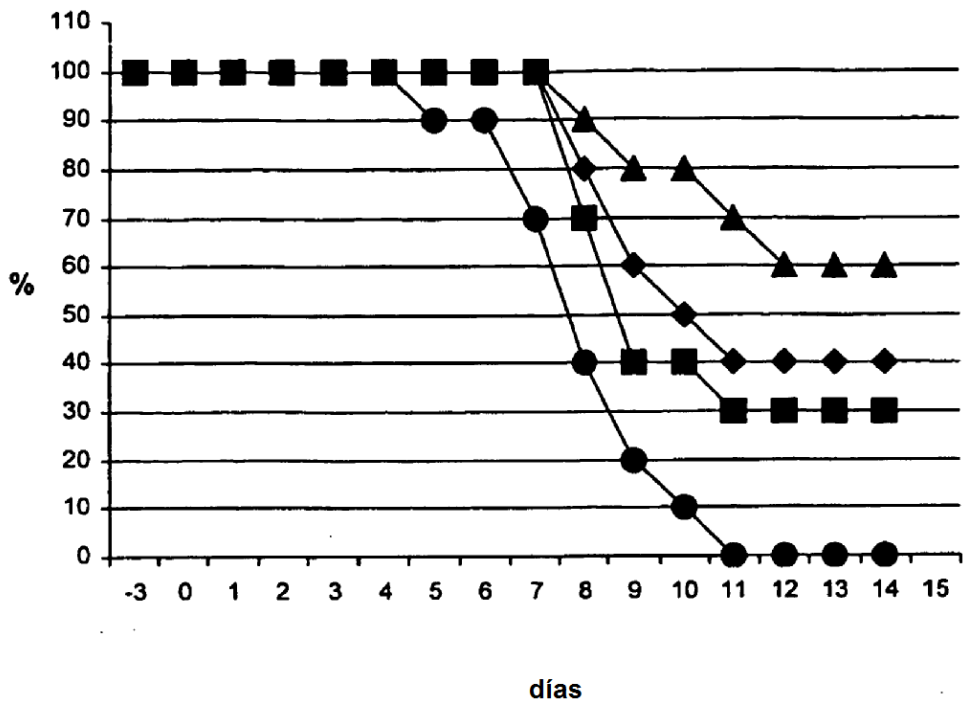


Fig 3

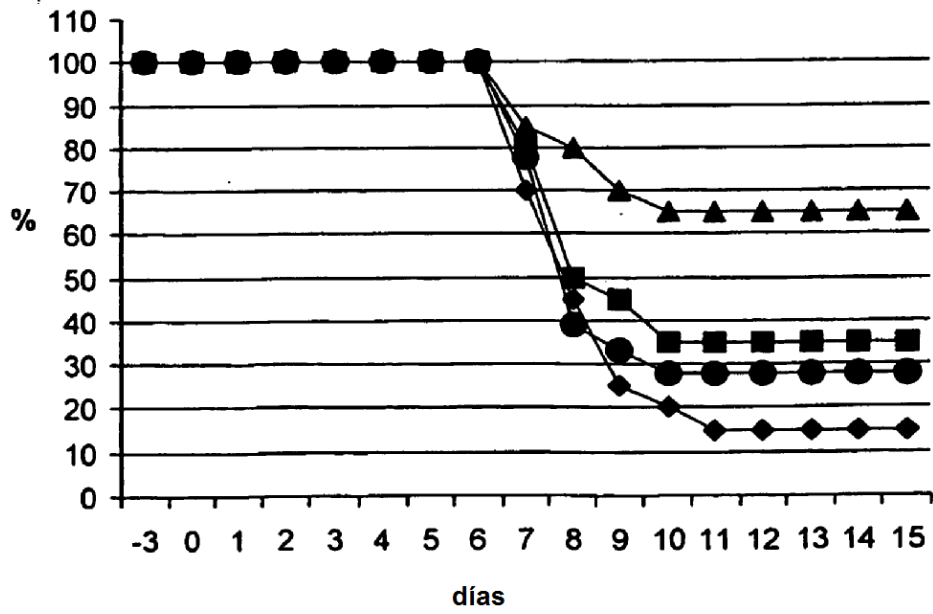


Fig 4