

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 055**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/40** (2006.01)

**A61K 33/18** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2010 E 10707062 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2391381**

54 Título: **Uso de una asociación sinérgica de iones hipotiocianato y/o hipohalito y de lactoferrina para la preparación para el tratamiento de la fibrosis quística**

30 Prioridad:

**28.01.2009 FR 0950536**

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

**28.12.2015**

73 Titular/es:

**ALAXIA (100.0%)  
60 Avenue Rockefeller, Bâtiment Adenine  
69008 Lyon, FR**

72 Inventor/es:

**BORDEAU, PHILIPPE y  
PERRAUDIN, JEAN-PAUL**

74 Agente/Representante:

**ZUAZO ARALUZE, Alexander**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 555 055 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).

**USO DE UNA ASOCIACIÓN SINÉRGICA DE IONES HIPOTIOCIANATO Y/O HIPOHALITO Y DE LACTOFERRINA PARA LA PREPARACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA**

**DESCRIPCIÓN**

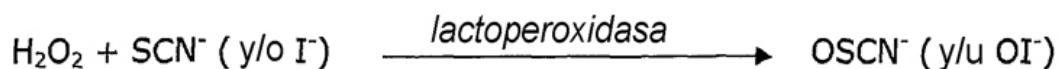
5 La fibrosis quística es una enfermedad genética grave, la mutación afecta a la proteína CFTR y conlleva una anomalía de transferencia, concretamente de los iones cloruro.

10 La viscosidad de la mucosa aumenta, obstruye los bronquios y bloquea las secreciones de enzimas digestivas. La expresión clínica de la enfermedad comprende un síndrome respiratorio y un síndrome digestivo.

15 Una de las principales causas de mortalidad se debe a la colonización progresiva de los pulmones por microorganismos tales como *Pseudomonas aeruginosa* y/o *Burkholderia cepacia* o incluso el estafilococo dorado que atacan a los pulmones y destruyen las capacidades respiratorias de los enfermos.

20 Recientes trabajos científicos de los Doctores Banfi, en Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2007, 175(9): 967, Conner y Childers, han puesto en evidencia la ausencia de la producción del ion hipotiocianato OSCN<sup>-</sup> en las personas afectadas por fibrosis quística. Éste está presente de manera natural en la saliva y las secreciones pulmonares y participa en el sistema inmunitario. Su ausencia podría explicar la extrema sensibilidad de los pulmones de las personas afectadas.

25 El ion hipotiocianato y/o hipohalito se genera concretamente *in vivo* mediante el sistema de lactoperoxidasa según la siguiente ecuación:



30 Las propiedades farmacológicas del ion hipotiocianato se conocen, concretamente sus propiedades biocidas, pero debido a la inestabilidad de esta especie química cuya semivida es de aproximadamente 24 horas, no ha podido desarrollarse ninguna formulación que permita un tratamiento local pulmonar en condiciones satisfactorias.

35 Se conoce, por ejemplo a partir del documento WO2007134180, una composición terapéutica que actúa mediante acción del ion hipotiocianato, que comprende un sistema enzimático, por ejemplo una oxidoreductasa que, mediante reducción de un sustrato específico, produce peróxido de hidrógeno, el sustrato específico, por ejemplo glucosa, el ion SCN<sup>-</sup>, y la lactoperoxidasa. Se comprenden la dificultad de formulación de tales composiciones terapéuticas y los efectos secundarios susceptibles de generarse, por ejemplo mediante la producción *in vivo*, en este caso en las vías respiratorias, del peróxido de hidrógeno, que tiene un efecto inflamatorio y genotóxico y no puede administrarse en tratamientos crónicos.

40 En el documento US2002/172645, el ion tiocianato se administra solo para alimentar el sistema lactoperoxidasa endógeno y formar iones hipotiocianato *in vivo* o, como en el documento WO2007134180, en combinación con el sistema lactoperoxidasa.

45 Se conoce a partir del documento WO2008/003688 la demostración de una sinergia entre el ion hipotiocianato y la lactoferrina.

Por otro lado, las propiedades de la lactoferrina se conocen bien y en concreto su acción sobre las biopelículas y su acción antiinflamatoria.

50 No obstante, actualmente no se ha desarrollado ninguna formulación satisfactoria que permita un tratamiento local y concretamente la destrucción de las bacterias que se desarrollan sobre la mucosa de los pacientes afectados por fibrosis quística y en particular sobre *Burkholderia cepacia*, muy patógena y particularmente difícil de erradicar.

55 La invención se refiere al uso de una asociación sinérgica de al menos un ion seleccionado del grupo de los hipotiocianatos (OSCN<sup>-</sup>) y/o de los hipohalitos y de lactoferrina para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la fibrosis quística y de las infecciones pulmonares asociadas.

60 En un modo de realización, la invención se refiere al uso de una asociación sinérgica de al menos un ion seleccionado del grupo de los hipotiocianatos (OSCN<sup>-</sup>) y/o de los hipohalitos y de lactoferrina para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de las infecciones para el tratamiento de la fibrosis quística y de las infecciones pulmonares asociadas provocadas por al menos una bacteria elegida del grupo constituido por *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

En un modo de realización, se refiere a las infecciones pulmonares asociadas provocadas por *Burkholderia cepacia*.

En un modo de realización, el ion es el ion hipotiocianato (OSCN<sup>-</sup>).

Los iones hipohalito se eligen del grupo constituido por los iones hipoyodito, hipoclorito y/o hipobromito.

En un modo de realización, el ion es el ion hipoyodito (OI<sup>-</sup>).

En otro modo de realización, la lactoferrina es una lactoferrina con una pureza superior al 95%, sustancialmente exenta de endotoxina, de lipopolisacárido y de angiogenina y con un nivel de saturación en hierro superior al 15%.

La invención también se refiere a un uso en un método de tratamiento terapéutico de la fibrosis quística caracterizado porque comprende la administración para un tratamiento local del epitelio pulmonar de una cantidad terapéuticamente activa de una asociación sinérgica de al menos un ion seleccionado del grupo de los hipotiocianatos y/o de los hipohalitos y de lactoferrina.

En efecto, en la fibrosis quística las bacterias se desarrollan sobre el epitelio de los pulmones y el tratamiento debe ser local, la administración se realizará por tanto por vía oral y/o nasal y/o cualquier otra vía artificial que permita llegar al pulmón, por ejemplo traqueotomía.

En un modo de realización, el ion es el ion hipotiocianato (OSCN<sup>-</sup>).

En un modo de realización, el ion es el ion hipoyodito (OI<sup>-</sup>).

En otro modo de realización, la lactoferrina es una lactoferrina con una pureza superior al 95%, sustancialmente exenta de lipopolisacárido, de endotoxina y de angiogenina y con un nivel de saturación en hierro superior al 15%.

Las formulaciones según la invención actúan mediante los siguientes mecanismos:

- la lactoferrina destruye la biopelícula

- la asociación lactoferrina/OSCN<sup>-</sup> destruye las bacterias y/o impide su crecimiento, por tanto tiene un efecto bacteriostático y bactericida.

La asociación de la lactoferrina con el ion hipotiocianato permite por un lado reducir la concentración de hipotiocianato para alcanzar la misma eficacia antimicrobiana, por otro lado añadir al aspecto antimicrobiano, el aspecto antiinflamatorio. Finalmente, la lactoferrina actúa como fluidificante con respecto a los esputos que son uno de los principales problemas en esta patología.

La invención también se refiere a una formulación farmacéutica destinada al tratamiento de las fases agudas de la fibrosis quística caracterizada porque comprende 500 µM de ion OSCN<sup>-</sup> y 20 mg de lactoferrina.

La invención también se refiere a una formulación farmacéutica destinada al tratamiento de las fases agudas de la fibrosis quística caracterizada porque comprende 250 µM de ion OSCN<sup>-</sup> y 10 mg de lactoferrina.

La invención también se refiere a una formulación farmacéutica destinada al tratamiento crónico de la fibrosis quística caracterizada porque comprende 25 µM de ion OSCN<sup>-</sup> y 1 mg de lactoferrina.

La invención también se refiere a un modo de administración de una formulación según la invención según una pauta posológica caracterizado porque comprende la administración dos veces al día de 5 ml de una formulación que comprende 500 µM de ion OSCN<sup>-</sup> y 20 mg de lactoferrina en las fases agudas de la fibrosis quística

La invención también describe un modo de administración de una formulación según la invención según una pauta posológica caracterizado porque comprende la administración dos veces al día de 5 ml de una formulación que comprende 250 µM de ion OSCN<sup>-</sup> y 10 mg de lactoferrina en las fases agudas de la fibrosis quística.

La invención también se refiere a un modo de administración de una formulación según la invención según una pauta posológica caracterizado porque comprende la administración dos veces al día de 5 ml de una formulación que comprende 25 µM de ion OSCN<sup>-</sup> y 1 mg de lactoferrina en tratamiento a largo plazo crónico.

## Ejemplos

Se realiza una composición extemporánea de tratamiento diario con ayuda de un dispositivo portátil autónomo, comprende 250 µM de ion OSCN<sup>-</sup>, 2,4 mM de ion SCN<sup>-</sup> y 2,6 mM de lactoferrina.

La preparación no contiene ni glucosa oxidasa, ni lactoperoxidasa, ni peróxido de hidrógeno (se mide que el

contenido es inferior a 1 ppm).

Esta preparación podrá administrarse por vía aérea con ayuda de un pulverizador y/o nebulizador y/o aerosol, a razón de 1 ml a 5 ml de disolución por inhalación (ejemplo: inhalación de una disolución de 2 ml en 20 minutos) de manera que se alcanzan las dianas a nivel de los pulmones.

Resultados farmacológicos

Se sometió a prueba la disolución del ejemplo *in vitro* en una cepa mucoide de *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus Aureus* resistente a metilicina.

*Burkholderia cenocepacia* J2315 (ATCC BAA 245 conocida por ser resistente a tobramicina y colistina (Holden 2009, Soiza 2004)), procedente de pacientes que tienen fibrosis quística.

*Pseudomonas aeruginosa*

Tiempo de contacto en horas

	0	0,5	1	2	4	6	24
Control	4,14	4,15	4,16	4,17	4,16	4,16	4,13
OSCN 500 $\mu$ M	4,14	3,23	3,16	2,98	2,08	1,90	1,78
OSCN 250 $\mu$ M + lactoferrina	4,14	2,93	2,89	2,82	2,15	1,79	1,51
<i>(Resultados expresados en log UFC/ml)</i>							

*Burkholderia cepacia*

Tiempo de contacto en horas							
	0	0,5	1	2	4	6	24
Control	4,41	4,47	4,48	4,54	4,56	4,58	4,53
OSCN 500 $\mu$ M	4,41	3,64	3,56	3,03	2,08	1,98	1,78
OSCN 250 $\mu$ M+	4,41	3,42	3,50	2,99	2,00	1,84	1,56
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metilicina (MRSA)							

Tiempo de contacto en horas							
	0	0,5	1	2	4	6	24
Control	4,15	4,17	4,18	4,17	4,22	4,20	4,24
OSCN 500 $\mu$ M	4,15	3,80	3,70	3,33	2,89	2,25	1,97
OSCN 250 $\mu$ M + lactoferrina	4,15	3,63	3,60	3,21	2,72	2,08	1,66
<i>(Resultados expresados en log UFC/ml)</i>							

Se sometió a prueba la disolución del ejemplo *in vivo* en ratones contaminados con una cepa mucoide de *Pseudomonas aeruginosa*.

	Control	Tratado
Pulmón de ratón 72 h tras la infección	3,1	1,5
<i>Resultados expresados en log UFC/ml</i>		

Los resultados permiten demostrar una auténtica acción biocida y bactericida frente a las cepas mucoides sometidas a prueba y la disminución de las dosis de iones hipotiocianato que deben usarse.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende una asociación sinérgica de al menos un ion seleccionado del grupo de los hipotiocianatos y/o de los hipohalitos y de lactoferrina para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística y de las infecciones pulmonares asociadas.
- 10 2. Composición para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística y de las infecciones pulmonares asociadas según la reivindicación 1, caracterizada porque las infecciones pulmonares asociadas están provocadas por al menos una bacteria elegida del grupo constituido por *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.
- 15 3. Composición para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística y de las infecciones pulmonares asociadas según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el ion es el ion hipotiocianato (OSCN<sup>-</sup>).
- 20 4. Composición para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística y de las infecciones pulmonares asociadas según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el ion es el ion hipoyodito (OI<sup>-</sup>).
- 25 5. Composición para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística y de las infecciones pulmonares asociadas según una de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística caracterizada porque dicho tratamiento comprende la administración para un tratamiento local del epitelio pulmonar de una cantidad terapéuticamente activa de una asociación sinérgica de al menos un ion seleccionado del grupo de los hipotiocianatos y/o de los hipohalitos y de lactoferrina.
- 30 6. Formulación farmacéutica destinada al tratamiento de las fases agudas de la fibrosis quística caracterizada porque comprende 500  $\mu$ M de ion OSCN<sup>-</sup> y 20 mg de lactoferrina.
- 35 7. Formulación farmacéutica destinada al tratamiento de las fases agudas de la fibrosis quística caracterizada porque comprende 250  $\mu$ M de ion OSCN<sup>-</sup> y 10 mg de lactoferrina.
- 40 8. Formulación farmacéutica destinada al tratamiento crónico de la fibrosis quística caracterizada porque comprende 25  $\mu$ M de ion OSCN<sup>-</sup> y 1 mg de lactoferrina.
- 45 9. Composición para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística y de las infecciones pulmonares asociadas según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque dicho tratamiento se realiza según una pauta posológica que comprende la administración dos veces al día de 5 ml de una formulación que comprende 250  $\mu$ M de ion OSCN<sup>-</sup> y 10 mg de lactoferrina durante un periodo de cuatro semanas en las fases agudas de la fibrosis quística.
- 50 10. Composición para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística y de las infecciones pulmonares asociadas según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque dicho tratamiento se realiza según una pauta posológica que comprende la administración dos veces al día de 5 ml de una formulación que comprende 500  $\mu$ M de ion OSCN<sup>-</sup> y 20 mg de lactoferrina durante un periodo de cuatro semanas en las fases agudas de la fibrosis quística.
11. Composición para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística y de las infecciones pulmonares asociadas según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque dicho tratamiento se realiza según una pauta posológica que comprende la administración dos veces al día de 5 ml de una formulación que comprende 25  $\mu$ M de ion OSCN<sup>-</sup> y 1 mg de lactoferrina en tratamiento a largo plazo crónico.