

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 807**

51 Int. Cl.:

**A61P 31/00** (2006.01)

**A61K 38/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2009 PCT/IB2009/007201**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2010 WO10049776**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2009 E 09743913 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2349485**

54 Título: **Medicamento que comprende glicoproteínas de Klebsiella pneumoniae destinado a tratar infecciones**

30 Prioridad:

**31.10.2008 CH 17072008**

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

**13.12.2016**

73 Titular/es:

**ETIENNE, MARIE-CHRISTINE (100.0%)  
Rue des Epinettes 19  
1227 Genève, CH**

72 Inventor/es:

**ETIENNE, MARIE-CHRISTINE**

74 Agente/Representante:

**ZUAZO ARALUZE, Alexander**

**Observaciones:**

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

ES 2 593 807 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).

**MEDICAMENTO QUE COMPRENDE GLICOPROTEÍNAS DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE DESTINADO A TRATAR INFECCIONES**

**DESCRIPCIÓN**

5 La presente invención se refiere al uso de glicoproteínas extraídas de la bacteria *Klebsiella pneumoniae* para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de infecciones agudas o de infecciones crónicas.

10 Se trata de glicoproteínas extraídas de *Klebsiella pneumoniae*, caracterizadas porque quedan retenidas sobre una membrana de porosidad media de 0,011 micrómetros, a una dosis de 1 mg expresada en cuanto a producto anhidro, por comprimido, sobre, cápsula de gelatina, o cualquier otro vector terapéutico.

15 Se trata de fracciones de membrana de *Klebsiella pneumoniae* caracterizadas porque son proteoglicanos de *Klebsiella pneumoniae* que se encuentran a una dosis de 1,125 mg por comprimido, o sobre, o cápsula de gelatina o cualquier otro vector terapéutico.

20 Estos proteoglicanos de membrana pueden usarse solos o asociados con los ribosomas bacterianos con un título del 70% de ARN caracterizado porque para 1,125 mg de proteoglicanos de membrana, hay 0,750 mg de ribosomas bacterianos, descomponiéndose de la siguiente manera: 0,2625 mg de ribosomas de *Klebsiella pneumoniae*, 0,225 mg de ribosomas de *Streptococcus pneumoniae*, 0,225 mg de ribosomas de *Streptococcus pyogenes* del grupo A, 0,0375 mg de ribosomas de *Haemophilus influenzae*.

25 A tenor del bajo contenido en producto activo, estas glicoproteínas se acompañan, en el interior del medicamento de excipientes destinados a favorecer su difusión correcta en el organismo: se usará para la fabricación de un comprimido preferiblemente un excipiente tal como se define a continuación y que comprende: lactosa, almidón de maíz, estearato de magnesio, acetilftalato de celulosa, ftalato de dibutilo, sacarosa, carmelosa sódica, sílice coloidal, talco, polisorbato 80, dióxido de titanio, cera blanca.

30 También se usará para la fabricación de un comprimido, preferiblemente otro tipo de excipiente que comprende: Aerosil, estearato de magnesio y sorbitol.

Podrá usarse cualquier otro tipo de excipiente que favorezca la difusión de las glicoproteínas.

35 La invención se caracteriza porque estas glicoproteínas así definidas anteriormente se usa a una dosis de dos comprimidos al día: a razón de un comprimido por la mañana y otro por la noche para un individuo con un peso de hasta 50 kg; por encima de eso, es necesario aumentar un poco las dosis si no se desea tener un efecto atenuado. Es posible disminuir estas dosis o aumentarlas, de modo que se adapte el tratamiento a la situación patológica.

40 En la técnica anterior, estas glicoproteínas extraídas de *Klebsiella pneumoniae* tal como se describieron anteriormente se comercializaban con el nombre de Biostim y Ribomunyl en Francia. En la técnica anterior, se usaban como tratamiento preventivo de infecciones recidivantes de la esfera ORL y de los bronquios, indicación para la que estos productos obtuvieron una AC.

45 Se conocía en la técnica anterior que estas dosis bajas de glicoproteínas podían reforzar las defensas inmunitarias sobre todo si se consideraban deficientes, y aumentar la resistencia del organismo a infecciones que se producen posteriormente a tomarlas. Se toman durante varias semanas separadas por ventanas terapéuticas.

50 La invención se refiere a una propiedad sorprendente e inesperada de estas glicoproteínas, concretamente que tomadas al comienzo de una infección, estas glicoproteínas provocan, por medio de una estimulación muy fuerte de todos los sistemas de defensa antiinfecciosa del organismo, de corta duración: de 12 a 24 horas como máximo, una lisis rápida de agentes patógenos de cualquier naturaleza y de ese modo, una curación de la infección (lo que requiere la renovación de las tomas cada 12 horas). Estas glicoproteínas provocan, en estas condiciones, una fuerte estimulación de todo el sistema inmunitario, con un fuerte aumento de todas las células inmunocompetentes, un fuerte aumento de las células destinadas a destruir los agentes patógenos, un fuerte aumento de todos los anticuerpos, de los que las IgM, las IgG y las IgA están destinadas a destruir los agentes patógenos. También aumentan todos los mediadores antiinfecciosos. Pueden destruirse así todos los agentes patógenos, independientemente de su naturaleza, mediante la acción de estas glicoproteínas: bacterias, virus, micosis, y otros: bacilos, priones.

60 En la técnica anterior, para tratar infecciones es necesario emplear productos adaptados al agente patógeno y al sitio de la infección: antibióticos para las bacterias, antiviruses para los virus, antifúngicos para las micosis. Usados a dosis 100 o 1000 veces superiores a las de las glicoproteínas: 2 mg al día, estos productos ocasionan fatiga y reacciones de intolerancia, lo que no es el caso con estas glicoproteínas que no dan la impresión de haber tomado una medicina y que tienen por tanto una tolerancia excepcional.

65 De modo sorprendente e inesperado, estas glicoproteínas han demostrado curar un número importante de

infecciones agudas muy comunes sin carácter de gravedad inmediata, especialmente de infecciones ORL y de infecciones crónicas, particularmente de infecciones crónicas persistentes tras el tratamiento con antibióticos.

Pueden citarse infecciones agudas que se ven particularmente afectadas por la invención y son preferiblemente:

5

\_ Las infecciones ORL: rinitis, rinofaringitis, amigdalitis, otitis, sinusitis etc...

\_ Las infecciones digestivas: gastroenteritis, infecciones gástricas, intestinales, etc...

10

\_ Las infecciones respiratorias: laringitis, traqueítis, bronquitis, etc...

\_ Las infecciones genitourinarias: cistitis, vaginitis, infecciones pélvicas, etc...

15

La invención se refiere a todas las infecciones crónicas sin limitación y muy particularmente a las infecciones crónicas persistentes tras el tratamiento con antibióticos, particularmente otitis crónicas.

20

Si la mayor parte de las veces, estas glicoproteínas usadas solas han demostrado su eficacia en este tipo de infecciones agudas o de infecciones crónicas, la asociación con otros extractos bacterianos puede potenciar su acción. Estos extractos pueden ser ribosomas bacterianos o lisados bacterianos antigénicos pertenecientes a diversas preparaciones tales como: IRS 19, Rhinopten, Imudon, Lantigen B, Amphovaccin intestinale o urinaire, etc...

25

La invención se refiere particularmente a enfermedades respiratorias contagiosas que se producen con la mayor frecuencia en invierno, que se deben en parte a virus, en parte a bacterias y que comienzan con una rinofaringitis febril y evolucionan a bronquitis en 10 días ocasionando fiebre en toda la evolución.

30

Este tratamiento con glicoproteínas extraídas de *Klebsiella pneumoniae* fue eficaz para curar en de 2 a 3 días un número importante de estas afecciones respiratorias en el estado de rinofaringitis, evitando así la evolución que se producía regularmente antes a bronquitis.

35

Este tratamiento con glicoproteínas según la invención fue eficaz para curar un número importante de catarros de la trompa de Eustaquio, así como un número importante de otitis congestivas.

40

Este tratamiento con glicoproteínas según la invención curó una otitis crónica que persistía tras 3 semanas de antibióticos con fiebre persistente, dolor de oído leve, y aparición reciente de un acúfeno testigo de la progresión de la infección al órgano de la audición que se encuentra en el mastoideo, que era dolorosa. Fue necesario un mes de tratamiento con estas glicoproteínas para curar todos los síntomas. El acúfeno había desaparecido en los primeros días de este tratamiento. La posología era, como siempre, de un comprimido por la mañana y otro por la noche. Hubo ventanas terapéuticas de un día cada semana.

45

El tratamiento con glicoproteínas extraídas de *Klebsiella pneumoniae* fue eficaz para curar casos de conjuntivitis con supuración conjuntival muy importante, resistente a colirios antibióticos y antisépticos, haciendo temer una evolución grave a queratitis infecciosa o infección profunda del ojo con riesgo de pérdida del ojo. Desde la primera toma de glicoproteína hubo una disminución de la cantidad de pus conjuntival, una desaparición de un estado de fiebre moderada asociado a una rinitis asociada. Fueron necesarios 8 días de tratamiento con estas glicoproteínas para curar completamente estas conjuntivitis. El aspecto clínico evocaba un origen viral de estas conjuntivitis: adenovirus, VRS.

Se curaron varios casos de orzuelos en de 3 a 5 días con el tratamiento con estas glicoproteínas.

50

Han reaccionado varios casos de aftas bucales a este tratamiento con estas glicoproteínas según la invención con una disminución espectacular de las aftas en cuestión en las horas siguientes a la primera toma de glicoproteína. El tratamiento duró de 3 a 4 días.

55

Se trataron con éxito varios casos de infecciones de los conductos auditivos externos con estas glicoproteínas según la invención, con una disminución neta de los dolores de oído, del prurito, de los signos asociados como fiebre leve o molestias auditivas muy ligeras, desde la primera toma de estas glicoproteínas. Fueron necesarios de 5 a 6 días de tratamiento. Estas glicoproteínas extraídas de *Klebsiella pneumoniae* han revelado ser eficaces para curar gastroenteritis benignas entre las cuales podía haber infecciones por *Helicobacter pylori*. Desde la primera toma de estas glicoproteínas, hubo una desaparición neta de las náuseas y los vómitos cuando estaban presentes, un mejor estado general: una desaparición de la fatiga, de la fiebre leve asociada cuando estaban presentes, un cese de los síntomas asociados cuando estaban presentes: rinitis, cefaleas, diarrea. Este tratamiento duró 2 días de media.

60

Este tratamiento con glicoproteínas según la invención fue eficaz para curar dolores abdominales persistentes tras diversas infecciones: digestivas o ginecológicas tras el tratamiento con antibióticos tales como diverticulitis o clamidiosis pélvicas. Fue necesaria una semana o dos de tratamiento con estas glicoproteínas.

65

Este tratamiento con glicoproteínas extraídas de *Klebsiella pneumoniae* ha resultado eficaz para hacer que pasen los signos persistentes de cistitis tras tratamientos con antibióticos tales que polaquiuria, quemazón al orinar, y para suprimir la aparición de recaídas de estas cistitis con los mismos síntomas.

5 Estas glicoproteínas han probado su eficacia en infecciones virales tales como afectaciones de zona (2) en las que la erupción desapareció en 3 días con un tratamiento con estas glicoproteínas con la desaparición de un estado de fiebre moderada y un mejor estado general, desde la primera toma de estas glicoproteínas.

10 Un tratamiento con estas glicoproteínas según la invención curó un caso de tos quintosa persistente y resistente a un tratamiento con antibióticos y que sobrevino tras un contacto con un niño afectado con tos ferina.

15 Un tratamiento durante 8 días con estas glicoproteínas coincidió con la desaparición de un virus del papiloma cancerígeno constatado con un frotis y que ya no estaba en el siguiente frotis. Aunque no puede concluirse nada con un caso, no obstante puede pensarse que estas glicoproteínas pueden hacer que el organismo elimine los virus cancerígenos y los demás microorganismos responsables de cáncer tales como *Helicobacter pylori*.

Estas glicoproteínas extraídas de *Klebsiella pneumoniae* resultan ser eficaces, en caso de contacto con una enfermedad contagiosa, para evitar que se declare una enfermedad: fue necesario un día de tratamiento o dos.

20 Varios casos de tos con expectoraciones persistentes más o menos duraderas tras el tratamiento con antibióticos se curaron tomando estas glicoproteínas durante 8 días de media. Uno de los casos evocó fuertemente a una infección por el virus respiratorio sincitial.

25 Hubo un 8% de fracasos del tratamiento con estas glicoproteínas. Se trata de casos de rinofaringitis que evolucionaron a bronquitis a pesar de este tratamiento de glicoproteínas. Hubo entonces una acentuación de la reacción inflamatoria bronquial con un pequeño aumento del volumen de los esputos. Puede ser probablemente que la gran virulencia del agente infeccioso haya hecho fracasar la capacidad de resistencia del organismo y la movilización de todos los anticuerpos. También puede ser que el motivo del fracaso sea la ausencia de contacto anterior con el agente infeccioso lo que hace que no hubiera células de memoria que movilizar. En los fracasos, el  
30 tratamiento con antibióticos se redujo mucho con respecto a lo que habría sido sin tratamiento previo con estas glicoproteínas: duró dos días de media.

35 Por tanto, puede concluirse que las glicoproteínas extraídas de la bacteria *Klebsiella pneumoniae* son muy eficaces para el tratamiento de infecciones que no tienen carácter de gravedad inmediata, es decir en ausencia de un poder patógeno intenso de los agentes infecciosos. Puede concluirse que estas glicoproteínas son eficaces para el tratamiento de infecciones nuevas de la esfera ORL, que son muy frecuentes en invierno, así como para el tratamiento de infecciones crónicas persistentes tras el tratamiento con antibióticos, concretamente para el tratamiento de otitis crónicas que, en la técnica anterior evolucionan casi siempre hacia pérdidas graves de audición.

40 Por tanto, también puede concluirse que este nuevo uso de glicoproteínas extraídas de *Klebsiella pneumoniae* es muy prometedor en cuanto a aplicaciones industriales y de comercialización. En efecto, estos son los productos mejor tolerados debido a su baja dosis de principio activo. Pueden ser adecuados para el 96% de la población, para un uso frecuente. Al destruir los agentes patógenos, su primer efecto es el de hacer disminuir la fiebre. En los casos de fracasos en apariciones de bronquitis, siempre evitaron la aparición de otitis. El 4% de la población que no se  
45 beneficiará de este nuevo uso de estas glicoproteínas son los portadores de contraindicaciones: al aumentar la tasa de todos los anticuerpos, estas glicoproteínas también aumentan la de los anticuerpos responsables de la alergia y de la autoinmunidad. (IgE para las alergias) Las alergias benignas como las rinitis alérgicas o los eccemas limitados no son contraindicaciones: su agravamiento es reversible con el retorno al estado inicial 24 horas después de dejar de tomar estas glicoproteínas. Las alergias graves como asma son contraindicaciones para el empleo de estas  
50 glicoproteínas. Hay que ser prudente en los sujetos que tienen una sensibilidad alérgica y que son portadores de diversas prótesis o de cristalinos artificiales. Las infecciones virales por retrovirus deben suscitar prudencia ya que los retrovirus infectan las células inmunocompetentes y que, al hacer que se multipliquen este tipo de células, hay posibilidades de hacer que se multipliquen las células infectadas y, por tanto, los virus. Pero esta hipótesis no se ha estudiado durante ensayos. Estas infecciones por retrovirus son SIDA, linfosarcomas, linfomas. Todas las leucemias  
55 y leucosis son contraindicaciones en este sentido.

60 La industria farmacéutica renunció al uso de estas glicoproteínas extraídas de *Klebsiella pneumoniae* retirándolas todas del mercado en 2006, ignorando las propiedades sorprendentes e inesperadas de estas glicoproteínas objeto de la presente invención. Esta industria prefirió reorientarse y conservar productos destinados a disminuir la fiebre, como la aspirina y el paracetamol y productos destinados a destruir agentes patógenos tales como los antibióticos y los antivirales, sin sospechar por un instante que estas glicoproteínas pudieran tener estas propiedades.

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de glicoproteínas extraídas de la bacteria *Klebsiella pneumoniae* para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento curativo de infecciones agudas y de infecciones crónicas, particularmente cuando estas infecciones persisten tras un tratamiento con antibióticos, caracterizado porque la glicoproteína se retiene sobre una membrana de porosidad media de 0,011 micrómetros y está a una dosis de 1 mg por comprimido o sobre o de proteoglicanos de membrana extraídos de la bacteria *Klebsiella pneumoniae* a una dosis de 1,125 mg por comprimido o cápsula de gelatina, para una posología media de 2 dosis al día.
2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque estas glicoproteínas se usan solas dentro de un medicamento, o asociadas o bien a lisados antigénicos de diversas bacterias en proporción variable, o bien a ribosomas de diversas bacterias con un título del 70% de ARN, de composiciones variables y de proporciones variables.
3. Uso según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque estas glicoproteínas tienen todas la misma fórmula química o tienen fórmulas químicas diferentes.
4. Uso según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque que estas glicoproteínas provocan, por medio de una estimulación muy fuerte de todo el sistema inmunitario, un fuerte aumento de todas las células inmunocompetentes, un fuerte aumento de las células destinadas a destruir los agentes patógenos, un fuerte aumento de todos los anticuerpos, especialmente de las IgM, IgG e IgA, así como de los mediadores de defensa antiinfecciosa, y porque esta fuerte estimulación del sistema inmunitario es de corta duración, no superando de 12 a 24 horas, lo que requiere renovar las tomas de medicamento que las incluye cada 12 horas.
5. Uso según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque el medicamento está destinado a tratar infecciones agudas, especialmente cuando los órganos afectados son de la esfera ORL, pulmonar, oftalmológica, intestinal, urinaria, particularmente cuando se inician estas infecciones, y muy especialmente cuando la infección es una otitis u otra infección respiratoria que comienza con una rinfaringitis.
6. Uso según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque el medicamento está destinado a tratar infecciones crónicas particularmente cuando los órganos afectados son de las esferas ORL, pulmonar, intestinal, genitourinaria, y muy especialmente cuando la infección es una otitis crónica.