(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 612 584**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/5415 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2011** **E 11001816 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016** **EP 2374461**

(54) Título: **Piroxicam para el tratamiento profiláctico y terapéutico de infecciones por herpes**

(30) Prioridad:

08.04.2010 DE 102010014290

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2017

(73) Titular/es:

SLOMIANNY, JAN (50.0%)
Am Sonnenhang 33
51588 Nümbrecht, DE y
HOV GMBH (50.0%)

(72) Inventor/es:

SLOMIANNY, JAN

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 612 584 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

Piroxicam para el tratamiento profiláctico y terapéutico de infecciones por herpes

La invención se refiere a un agente para su uso en el tratamiento profiláctico y terapéutico de infecciones por herpes, en particular con herpes simple.

El tratamiento de infecciones por virus en el ser humano y animal representa ahora como antes un reto, dado que está limitado el número de principios activos. Esto se aplica también para los virus de la familia herpes.

La familia de herpesvirus (Herpesviridae) comprende un gran número de virus con ADN bicatenario. Están ampliamente extendidos los virus herpes simple del tipo VHS 1 y VHS 2 así como el virus varicella-zoster VZV. Todos causan infecciones dolorosas, que se manifiestan en inflamaciones superficiales. Los herpesvirus perduran mucho tiempo en el cuerpo humano, de modo que se producen una y otra vez brotes de la enfermedad con fenómenos patológicos en parte agravantes.

Las infecciones por herpes simple aparecen sobre todo en la zona de la boca y se manifiestan en ampollas y lesiones en las mucosas y labios. Las infecciones por varicella-zoster se manifiestan en la infancia en la mayoría de los casos en forma de varicela, en el caso de seres humanos adultos como herpes zóster. Este último conduce a un exantema doloroso en la zona de un nervio espinal, por ejemplo en la zona lumbar, del tórax, sin embargo también en la cara. Las infecciones por zóster van acompañadas de fiebre, falta de apetito, dolores articulares y dolores en la zona del exantema.

Contra herpesvirus se han desarrollado una serie de agentes, que sin embargo esencialmente son todos sólo adecuados para paliar los síntomas, sin embargo por el contrario sólo ejercen una baja influencia sobre el desarrollo de la enfermedad. En la mayoría de los casos se produce sólo un acortamiento insignificante de la duración de la enfermedad. Un principio activo muy usado es aciclovir.

Básicamente existe una necesidad de agentes, con los que puedan contrarrestarse de manera eficaz infecciones por virus, en particular también infecciones por herpes.

Por el documento EP 1 457 202 A2 se ha descrito el uso de los denominados agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el tratamiento de infecciones por herpes. Aunque en la solicitud se ha mencionado un gran número de AINE, se describe una actividad sólo para dos representantes de este grupo, diclofenaco y ketorolaco y sólo se documenta para diclofenaco por medio de datos fiables. Según esto, diclofenaco es adecuado en administración tópica para atenuar el desarrollo de la enfermedad; por término medio se consigue una curación de las lesiones tras cinco días. Esto si bien es un acortamiento de la duración de la infección normal, que dura hasta 10 días, sin embargo es todavía aún insuficiente para el paciente.

Por A. Ogino *et al.*, “Therapeutic Effects of Feldene Piroxicam on Herpes Zoster”, Acta Dermatologica (Kyoto) 79, 4 (1984), pág. 315 - 320, se conoce el uso de piroxicam como analgésico en infecciones por herpes zóster. No se divulga una acción viricida.

G.J. Kapadia *et al.* describen en “Inhibition of Epstein-Barr virus early antigen activation promoted by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate by the nonsteroidal anti-inflammatory drugs”, Cancer Letters 161 (2000)221-229, el posible uso de AINE, entre los cuales piroxicam, como agentes preventivos en el tratamiento químico contra el cáncer. En un modelo se determinó la inhibición de la activación de antígeno temprano desencadenada por TPA en caso de virus de Epstein-Barr mediante en total 36 AINE sometidos a prueba.

Se encontró ahora sorprendentemente que un principio activo perteneciente al grupo de los AINE, piroxicam, es adecuado para tratar profiláctica y terapéuticamente infecciones por virus. Piroxicam tiene una influencia positiva sobre una serie de infecciones por herpes, por ejemplo aquellas del tipo VHS1 y VHS2. Es adecuado en particular para impedir herpes labial o bien para llevarlo a una rápida curación. Piroxicam, 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-piridin-2-il-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, es un inhibidor de COX y se usa como antirreumático.

De manera correspondiente se refiere la invención a un agente del tipo mencionado anteriormente, que contiene piroxicam en una sustancia de soporte adecuada.

El agente de acuerdo con la invención contiene piroxicam preferentemente en una cantidad del 0,1 % al 10 % en peso, preferentemente del 0,1 % al 5 % y de manera especialmente preferente en una cantidad del 0,5 % al 5 % en peso. Puede administrarse por vía tópica, oral y parenteral.

Preferentemente se usa el agente de acuerdo con la invención en caso de infecciones en la zona de la boca, generalmente designado como herpes labial. A este respecto se trata de infecciones con el virus herpes simple VHS 1 o bien VHS 2. Se proporciona igualmente una actividad contra herpes zóster VZV. En todas estas infecciones se forman exantemas dolorosos superficiales.

El agente se administra por regla general por vía tópica, en particular en forma de una crema, pomada, de un gel o de una tintura. Éstos contienen sustancias de soporte habituales, o sea formulaciones introducidas en la práctica

médica para cremas, pomadas, geles y tinturas.

Además es igualmente posible la administración en forma de comprimidos, como polvo, solución para infusión o solución para inyección.

En general se administra el agente al paciente de 1 a 5 x, de 1 a 2 x al día. Por la mayoría de los pacientes se designa una administración única como exitosa.

Numerosos pacientes que padecen con frecuencia infecciones por herpes simple, informaron de que un uso profiláctico en situaciones de estrés, que normalmente conducen a la formación de exantemas por herpes, impide la formación de exantemas.

Informe de ensayo 1

El agente de acuerdo con la invención se sometió a prueba en 42 personas de experimentación por medio de un gel de piroxicam que se encuentra en el mercado con un contenido en principio activo del 0,5 % en peso, con los resultados mencionados a continuación:

De las 42 personas de experimentación, a 26 se les administró el agente 1 x y a 16 personas de experimentación se les administró el agente hasta 5 x.

De las 42 personas de experimentación observaron 15 una mejora en menos de un día (incluyendo el impedimento del brote de la enfermedad), 21 una mejora en de uno a tres días y dos una mejora en de cuatro a diez días. La compatibilidad se designó por 41 personas de experimentación como buena y por una persona de experimentación como poco buena. Una persona de experimentación indicó que el agente no había ayudado.

La actividad de piroxicam es de por sí sorprendente. El principio activo, originariamente concebido como antirreumático y designado químicamente de manera correcta como 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N(2-piridil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida, se administra en gran medida como analgésico. Este es completamente distinto químicamente de los AINE descritos anteriormente diclofenaco y ketorolaco, de modo que (debido a su estructura química) no puede presuponerse una acción viricida frente a herpesvirus y en particular frente a herpes simple/herpes labial. A diferencia de diclofenaco y ketorolaco este es adecuado para impedir la formación de exantema.

Informe de ensayo 2

En una prueba de selección se sometió a prueba un gel que contenía piroxicam con un contenido en principio activo del 0,4 % en un cultivo infectado con herpesvirus del tipo VHS1 según procedimientos convencionales. El log de valor DC_{50} ascendía al inicio a 2,50, el título de virus se encontraba al inicio en 7,00. El título de virus (log_{10} $TCID_{50}$/ml) se encontraba tras 1, 5 y 60 min de tiempo de acción en menos de 2,50, lo que corresponde a una reducción del número de virus en más del 99,99 %.

REIVINDICACIONES

1. Agente para su uso en el tratamiento profiláctico y terapéutico de infecciones por virus con un virus de la familia de los herpesvirus, **caracterizado porque** contiene piroxicam en una sustancia de soporte.

2. Agente para su uso en el tratamiento profiláctico y terapéutico de infecciones por virus con un virus de la familia de los herpesvirus según la reivindicación 1, **caracterizado por** un contenido del 0,1 % al 10 % en peso de piroxicam.

3. Agente para su uso en el tratamiento profiláctico y terapéutico de infecciones por virus con un virus de la familia de los herpesvirus según la reivindicación 2, **caracterizado por** un contenido de piroxicam del 1 % al 5 % en peso.

4. Agente para su uso en el tratamiento profiláctico y terapéutico de infecciones por virus con un virus de la familia de los herpesvirus según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la infección por virus es una infección con Herpes simplex, en particular Herpes labialis.

5. Agente para su uso en el tratamiento profiláctico y terapéutico de infecciones por virus con un virus de la familia de los herpesvirus según una de las reivindicaciones anteriores para la administración tópica.

6. Agente para su uso en el tratamiento profiláctico y terapéutico de infecciones por virus con un virus de la familia de los herpesvirus según la reivindicación 5, en forma de una crema, una pomada, una tintura o de un gel.

7. Agente para su uso en el tratamiento profiláctico y terapéutico de infecciones por virus con un virus de la familia de los herpesvirus según una de las reivindicaciones 1 a 4 para infusión o inyección.