

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 632**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19	(2006.01) A61P 37/02	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01) A61P 37/08	(2006.01)
A61K 31/22	(2006.01)	
A61K 31/192	(2006.01)	
A61K 31/215	(2006.01)	
A61K 31/222	(2006.01)	
A61K 31/25	(2006.01)	
A61P 11/06	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	
A61P 1/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.10.2013 PCT/EP2013/070614**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2014 WO14053592**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2013 E 13773230 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2903608**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende ácido propiónico para uso en el tratamiento de infecciones víricas**

30 Prioridad:

03.10.2012 EP 12187074

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2020

73 Titular/es:

**PROPONENT BIOTECH GMBH (100.0%)
Baarerstrasse 135
6301 Zug , CH**

72 Inventor/es:

ERNST, BETTINA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 748 632 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 que comprende ácido propiónico para uso en el tratamiento de infecciones víricas

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende ácido propiónico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con un vehículo adecuado y/o una disolución salina equilibrada, para uso en el tratamiento, la prevención o la atenuación de infecciones víricas, en donde la composición farmacéutica ha de administrarse por vía intranasal a un sujeto.

Las respuestas inmunitarias ineficientes o mal dirigidas son responsables de una amplia gama de enfermedades y trastornos. Normalmente se acepta que una respuesta inmunitaria inapropiada dirigida por células Th1 puede ser la razón de una eliminación de virus insuficiente y del desarrollo de enfermedades o trastornos autoinmunitarios o alérgicos.

Además, las composiciones de citocina también desempeñan un papel importante en la inflamación crónica de las enfermedades alérgicas tales como, por ejemplo, el asma, y desempeñan un papel crítico en la orquestación de la respuesta inflamatoria alérgica. De particular importancia para las enfermedades alérgicas es el reconocimiento reciente de que la función inmunitaria cooperadora de dos linajes de células T cooperadoras, es decir Th1 y Th2, está regulada por estas citocinas. La hipótesis Th2 de la alergia considera la atopia como una reacción de hipersensibilidad a alérgenos de orígenes genéticos y ambientales complejos, dirigida por Th2, en la que el linaje Th1, normalmente dirigido por IL-2, TNF y INF- γ , es deficiente y en la que se observa una respuesta predominante Th2 mediada por IL-4, IL-13, IL-5 e IL-10.

La bibliografía muestra que en la actualidad se considera que los linfocitos Th2 son los principales orquestadores de la inflamación alérgica de las vías respiratorias que es la base del asma. El análisis funcional del papel de las citocinas, basado en gran medida en modelos animales *in vivo*, confirma esta hipótesis. Durante la diferenciación de las células T a partir de células T vírgenes para dar células Th1 y Th2, la expresión de IL-10 en las células Th1 desaparece lentamente, mientras que las células Th2 producen más IL-10. Por el contrario, las células Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13, que están implicadas en el cambio de isotipo de las células B, así como en su proliferación y diferenciación para dar células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Las interleucinas IL-4 e IL-10 también son citocinas reguladoras que antagonizan las actividades de las citocinas de Th1. Por lo tanto, la naturaleza, intensidad y duración de una respuesta inmunitaria específica depende del delicado equilibrio entre el número o las actividades (o ambos) de Th1 y Th2.

En particular, IL-4 e IL-13 intervienen en el cambio de isotipo de IgM a IgE, el anticuerpo responsable de la alergia clásica implicado en la patofisiología del asma alérgico. La producción excesiva de IL-4 por las células Th2 se ha asociado con una elevada producción de IgE y con alergia.

Estudios recientes con ratones con genes inactivados han demostrado que las citocinas derivadas de las células T cooperadoras del tipo 2 (Th2), como IL-4, IL-5 e IL-13, desempeñan papeles importantes en la causa de la inflamación alérgica de las vías respiratorias. *In vitro*, IL-4 es necesaria para la diferenciación de las células T vírgenes, positivas para CD, dentro de la subpoblación de Th2 que segrega IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Aunque IL-4 induce la síntesis de IgE y hace posible la reacción de hipersensibilidad de tipo inmediato, hay algunas pruebas que sugieren efectos antiinflamatorios *in vitro* e *in vivo* de IL-4. IL-4 es crítica para el cambio de los linfocitos B para producir IgE, para la expresión de VCAM-1 en las células endoteliales y para inducir la diferenciación de las células Th2 e IL-5, que es esencial para la diferenciación de los eosinófilos.

El papel crítico de IL-5 en la eosinofilia ha sido confirmado por el uso de un anticuerpo contra IL-5 en pacientes asmáticos, el cual casi agota los eosinófilos circulantes y evita el reclutamiento de eosinófilos a las vías respiratorias después del alérgeno. IL-5 es una citocina que no se encuentra en altas concentraciones en los individuos sanos. El control de la producción de la proteína IL-5 tiene lugar en la transcripción. IL-10 es una potente citocina antiinflamatoria que inhibe la síntesis de muchas proteínas inflamatorias, incluidas citocinas (TNF- α , el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, IL-5, quimiocinas) y enzimas inflamatorias (sintasa inducible de óxido nítrico) que se sobreexpresan en el asma. Además, IL-10 inhibe la presentación de antígenos y la sensibilización. IL-13 señala a través de la cadena α del receptor de IL-4, pero también puede activar rutas intracelulares diferentes.

Por consiguiente, IL-4, IL-5 e IL-10 son de importancia crítica para la diferenciación de las células Th2 y, por tanto, son citocinas "anteriores" que constituyen una diana terapéutica atractiva en el tratamiento de las enfermedades atópicas.

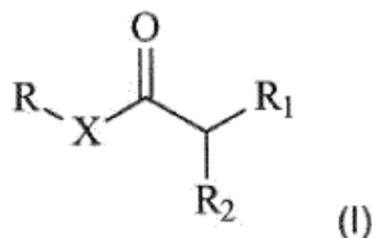
Además de las citocinas de Th2, se ha sugerido que la activación de los mastocitos dependiente de IgE desempeña un papel en la inflamación alérgica de las vías respiratorias. Mientras que el entrecruzamiento de IgE por antígenos no indujo el reclutamiento de eosinófilos a las vías respiratorias ni la hiperreactividad de las vías respiratorias, el entrecruzamiento de IgE sí indujo el reclutamiento de células T a las vías respiratorias. Además, al transferir células Th2 específicas para antígenos a ratones transgénicos para IgE, el entrecruzamiento de IgE potenció significativamente el reclutamiento de eosinófilos inducido por antígenos a las vías respiratorias. Estos resultados sugieren que la activación de los mastocitos dependiente de IgE desempeña un papel importante en la inflamación alérgica de las vías respiratorias a través del reclutamiento de células Th2 al sitio de la inflamación alérgica.

- 5 Se cree que los eosinófilos son las células efectoras finales en la patogénesis de las enfermedades alérgicas y el asma bronquial. Estas células tienen también la capacidad de sintetizar y liberar una amplia gama de citocinas. Los eosinófilos pueden secretar también TGF- α y TGF- β y, como tales, pueden ser responsables de la capacidad estimulante, derivada de eosinófilos, para la proliferación de fibroblastos que conlleva cambios en la arquitectura pulmonar y, de este modo, puede contribuir a la irreversibilidad del asma bronquial. Igualmente, los eosinófilos humanos sintetizan y secretan IL-6, lo cual facilita la producción de IgE dependiente de IL-4 (Coyle y Tsuyuki, 1995).
- 10 La citocina IL-4 liberada por células Th2 y células similares a Th2 desempeña probablemente un papel central en la patofisiología del asma y la alergia al contribuir a una producción aberrante de IgE, eosinofilia y, quizás, susceptibilidad de las mucosas a las infecciones víricas. Por consiguiente, Coyle y Tsuyuki (1995) sugirieron que los inhibidores de la producción de las citocinas de Th2 demostrarían tener valor terapéutico. Además, se sugirió que la inhibición de IL-4 podría ofrecer ventajas en el asma resistente a esteroides al prevenir/revertir la deficiente función receptora de esteroides y en empeoramientos del asma mediados por virus, en los que IL-4 puede tener una importancia fundamental para cambiar células T citotóxicas CD8+ a un fenotipo similar a Th2.
- 15 Las infecciones víricas son una causa fundamental de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Las infecciones víricas agudas y crónicas causan patologías directas, pero también pueden influir en otras respuestas simultáneas (p. ej., empeoramientos de enfermedades alérgicas o autoinmunidad) o, de hecho, conforman el sistema inmunitario de tal manera que las respuestas inmunitarias posteriores se desarrollan de manera diferente. Algunos ejemplos importantes son la protección o la potenciación de una alergia conferidas por el virus después de la infección o el desarrollo de inmunodeficiencia en infecciones crónicas.
- 20 Por ejemplo, el virus respiratorio sincicial (VRS) es un patógeno respiratorio de mayor importancia que infecta a casi todos los niños a la edad de 2 o 3 años; sin embargo, la infección natural produce poca inmunidad y, en consecuencia, las personas no quedan protegidas frente a una infección posterior. Una grave infección previa con el VRS se ha asociado con un aumento de la sensibilidad al desarrollo del asma, aunque los mecanismos moleculares todavía tienen que aclararse por completo. Además, análogamente a la infección con el virus de la gripe, tras la infección con el VRS, aumenta la sensibilidad a infecciones bacterianas y, en consecuencia, disminuyen las respuestas antibacterianas. Actualmente no existen vacunas disponibles para el VRS y el tratamiento profiláctico con anticuerpos monoclonales es la principal fuente de protección para los niños de corta edad y las personas mayores.
- 25 Queda por aclarar cómo el VRS consigue subvertir la inmunidad protectora, y los mecanismos por los que la infección puede predisponer a las personas al padecimiento de asma siguen debatiéndose intensamente. Sin embargo, el fallo trágico del ensayo de una vacuna ha proporcionado cierta información clave sobre los mecanismos patogénicos: en niños de corta edad vacunados con el VRS inactivado con formol se produjo una intensa respuesta inmunitaria a base de Th2 tras la posterior infección natural con el VRS, que en algunos casos resultó ser letal.
- 30 Se sabe que patógenos tales como los virus activan células T CD8+. Típicamente, estas células producen un panel de citocinas similares a las de Th1 (INF- γ , IL-2) después de su estimulación *in vitro*. Además, se sabe que las células T CD8+ intervienen en la lisis de las células infectadas con virus y la inhibición de la replicación vírica a través de la producción de INF- γ .
- 35 Sin embargo, recientemente se ha expuesto que la activación específica de antígenos víricos de las células T CD8+ en presencia de IL-4 puede conllevar el cambio de las células T CD8+ a un fenotipo similar a Th2 que produce IL-5 y cantidades reducidas de INF- γ . Este cambio fenotípico puede contribuir a un empeoramiento de la gravedad del asma debido a la producción de IL-5. Además, la reducida secreción de INF- γ puede disminuir la respuesta normal del huésped y retrasar la eliminación del virus del pulmón. (Coyle y Tsuyuki (1995)). La actividad de ácidos grasos de cadena corta como inhibidores de la respuesta inmunitaria del tipo Th2 se ha expuesto en el documento JP 2008 195713 o descrito en su resumen 2008-N62294 (WPI/Thomson).
- 40 Además, el documento intermedio WO 2012/131069 describe ácidos grasos de cadena corta para el tratamiento de diversos trastornos. El uso de ácidos grasos de cadena corta para modular la producción de citocinas ha sido expuesto también por Cavaglieri et al. (2003) *Life Sciences* vol. 73, págs. 1683-1690. Los efectos beneficiosos de los ácidos grasos de cadena corta en la inmunidad se exponen también en Sherry et al. (2010) *Brain, Behavior and Immunity* 24(4), págs. 631-640.
- 45 Otras infecciones víricas que producen morbilidad y mortalidad en todo el mundo son las causadas por los virus de la gripe y requieren una vacunación estacional.
- 50 Aunque las vacunas contra las infecciones víricas pueden ser muy eficaces, existe una clara necesidad de mejoras en cuanto al diseño de las vacunas y el aumento de la eficacia de los adyuvantes para promover la acción de la vacuna. En particular, la posibilidad de utilizar un adyuvante que requiera menos vacuna para obtener protección frente a la infección sería de gran valor, especialmente durante las pandemias víricas.
- 55 Por consiguiente, existe una necesidad desesperada de estrategias mejoradas para tratar infecciones de virus tales como el VRS y el virus de la gripe y/o para prevenir o mejorar las enfermedades autoinmunitarias y los trastornos/enfermedades alérgicos.

Esta necesidad ha podido satisfacerse dentro del alcance de la presente invención proporcionando las realizaciones siguientes y según se caracterizan en las reivindicaciones. Por consiguiente, la invención se refiere a:

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende ácido propiónico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con un vehículo adecuado y/o una disolución salina equilibrada, para uso en el tratamiento, la prevención o la atenuación de infecciones víricas, en donde la composición farmacéutica ha de administrarse por vía intranasal a un sujeto.
- 10 2. La composición para uso según la realización 1, en donde la infección vírica está causada por un virus seleccionado del grupo compuesto por el virus de la gripe, el virus respiratorio sincicial, el metapneumovirus (MPV), el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus vaccinia, el virus de la viruela, el virus del dengue, el virus de Coxsackie, el virus de la hepatitis A, el virus de la polio, el rinovirus, el virus del herpes simple del tipo 1, el virus del herpes simple del tipo 2, el virus de la varicela-zóster, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus humano, el virus del herpes humano, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus de la fiebre amarilla, el virus del dengue, el virus del Nilo occidental, el virus del sarampión, el virus de las paperas, el virus paragripal, el metapneumovirus humano, el virus del papiloma humano, el virus de la rabia, el virus de la rubeola, el bocavirus humano y el parvovirus B19.
- 15 3. La composición para uso según la realización 2, en donde la infección vírica está causada por un virus de la gripe.
4. La composición para uso según una cualquiera de las realizaciones 1-3, en donde la composición ha de administrarse al sujeto que ha de tratarse antes de, el día de la infección vírica o uno o más días después de la misma, para reducir eficazmente el título del virus en el sujeto tratado.
- 20 5. La composición para uso según la realización 1, en donde la composición se proporciona en un dispositivo de administración adecuado.
6. La composición para uso según la realización 5, en donde el dispositivo de administración es un dispositivo insuflador nasal.
7. La composición para uso según una cualquiera de las realizaciones 1-6, en donde la disolución salina equilibrada es la disolución de Locke-Ringer.
- 25 En particular, se encontró sorprendentemente dentro del alcance de la presente invención que el ácido propiónico como se reivindica en la presente memoria puede usarse terapéuticamente en humanos para el tratamiento, la prevención o la atenuación de infecciones víricas.

También se describe un compuesto de la fórmula (I)



30 en donde

X representa -O-, -S- o -NH-, preferiblemente -O-;

R representa hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, polialquilenglicol;

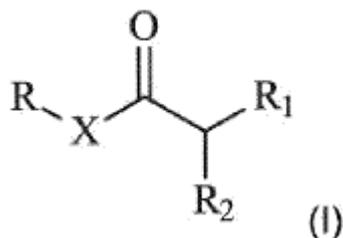
R₁ representa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, ácido arilalquilcarboxílico;

R₂ representa hidrógeno, alquilo, -O-R₃; y

35 R₃ representa hidrógeno, arilo, arilalquilo, hidroxialquilcarboxilo;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para la modulación de una respuesta inmunitaria Th2 o similar a Th2 hacia una respuesta inmunitaria Th1 mediante su administración por vía transmucosa, particularmente intranasal, particularmente sublingual a un sujeto.

La descripción proporciona también un compuesto de la fórmula (I)



en donde

X representa -O-, -S- o -NH-, preferiblemente -O-;

5 R representa hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, polialquilenglicol;

R₁ representa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, ácido arilalquilcarboxílico;

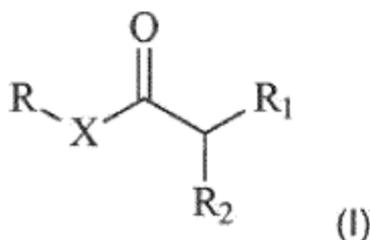
R₂ representa hidrógeno, alquilo, -O-R₃; y

R₃ representa hidrógeno, arilo, arilalquilo, hidroxialquilcarboxilo;

10 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en administración por vía transmucosa a un sujeto para la prevención, la atenuación o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociados con una respuesta inmunitaria Th1 deficiente y/o una respuesta inmunitaria Th2 o similar a Th2 no deseada.

Esto puede conseguirse por la modulación de una respuesta inmunitaria Th2 o similar a Th2 hacia una respuesta inmunitaria Th1.

La descripción también proporciona un compuesto de la fórmula (I)



15

en donde

X representa -O-, -S- o -NH-, preferiblemente -O-;

R representa hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, polialquilenglicol;

R₁ representa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, ácido arilalquilcarboxílico;

20 R₂ representa hidrógeno, alquilo, -O-R₃; y

R₃ representa hidrógeno, arilo, arilalquilo, hidroxialquilcarboxilo;

25 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en el tratamiento, la prevención o la atenuación de infecciones víricas y/o empeoramientos inducidos por virus de una alergia o una autoinmunidad y/o de enfermedades y trastornos alérgicos mediante su administración por vía transmucosa, particularmente intranasal, particularmente sublingual a un sujeto.

El compuesto de la fórmula (I) puede usarse también como adyuvante para inducir, promover o potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto tratado con un inmunógeno, por ejemplo, un inmunógeno comprendido en una vacuna, particularmente una vacuna vírica.

El compuesto de la fórmula (I) puede ser un compuesto en donde

30 X representa -O-, -S- o -NH-, preferiblemente -O-;

R representa hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, polialquilenglicol;

R₁ representa hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, ácido arilalquilcarboxílico;

R₂ representa hidrógeno, alquilo, -O-R₃; y

R₃ representa hidrógeno, arilo, arilalquilo, hidroxialquilcarboxilo;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El compuesto de la fórmula (I) puede ser un compuesto como se describe en la presente memoria, en donde

5 X representa -O-, -S- o -NH-, preferiblemente -O-;

R representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por nitro, halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄ o triflúor;

10 R₁ representa ácido hidrogenocarboxílico, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, en donde el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo, amino, ácido carboxílico, halógeno, ciano o nitro;

R₂ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -O-R₃; y

15 R₃ representa hidrógeno, fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por nitro, halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄ o triflúor, fenilalquilo C₁-C₆, en donde el grupo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por nitro, halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄ o triflúor, hidroxialquil(C₁-C₆)carboxilo;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra descripción específica, el compuesto de la fórmula (I) puede ser un compuesto como se describe en la presente memoria, en donde

20 X es -O-;

R es hidrógeno;

R₁ representa ácido hidrogenocarboxílico, alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, en donde el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo, amino o ácido carboxílico, preferiblemente hidroxilo y/o ácido carboxílico; y

25 R₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra descripción específica, el compuesto de la fórmula (I) puede ser un compuesto como se describe en la presente memoria, en donde

X es -O-;

30 R es hidrógeno;

R₁ representa ácido hidrogenocarboxílico, alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, en donde el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo, amino o ácido carboxílico, preferiblemente hidroxilo y/o ácido carboxílico;

R₂ es -OR₃; y

35 R₃ representa hidrógeno, fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por nitro, halógeno, amino, hidroxilo, ciano o metoxi, fenilalquilo C₁-C₄, en donde el grupo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por nitro, halógeno, amino, hidroxilo, ciano o metoxi, hidroxialquil(C₁-C₃)carboxilo;

40 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra descripción específica, el compuesto de la fórmula (I) puede ser un compuesto como se describe en la presente memoria, en donde

X es -O-;

R es hidrógeno;

45 R₁ representa ácido hidrogenocarboxílico, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, en donde el grupo alquilo puede estar

sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo y/o ácido carboxílico; y

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 En otra descripción específica, el compuesto de la fórmula (I) puede ser un compuesto como se describe en la presente memoria, en donde

X es -O-;

R es hidrógeno;

10 R₁ representa hidrogeno, ácido carboxílico, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, en donde el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo y/o ácido carboxílico;

R₂ es -OR₃; y

15 R₃ representa hidrógeno, fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por nitro, halógeno, amino, hidroxilo, ciano o metoxi, fenilalquilo C₁-C₄, en donde el grupo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por nitro, halógeno, amino, hidroxilo, ciano o metoxi, hidroxialquil(C₁-C₃)carboxilo;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 En particular, el compuesto de la fórmula (I) puede ser un compuesto como se describe en la presente memoria, en donde

X es -O-;

R es hidrógeno;

25 R₁ se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, hidroximetilo, dihidroximetilo, ácido hidroxietildicarboxílico, ácido carboxílico, ácido metilcarboxílico, ácido hidroximetilcarboxílico, ácido etilcarboxílico; y

R₂ se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo o metilo;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o en donde

X es -O-;

R es hidrógeno;

30 R₁ se selecciona del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo;

R₂ es -OR₃; y

R₃ se selecciona del grupo compuesto por 1-hidroxietilcarbonilo, bencilo, nitrofenilo;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 En otra descripción específica más, el compuesto de la fórmula (I) puede ser un compuesto como se describe en la presente memoria, en donde

X es -O-;

40 R representa alquilo C₁-C₄, fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por nitro, halógeno, amino, hidroxilo, ciano o metoxi, fenilalquilo C₁-C₄, en donde el grupo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por halógeno, nitro, amino, hidroxilo, ciano o metoxi, polialquilenglicol;

R₁ es ácido carboxílico, alquilo C₁-C₄ o hidroxialquilo C₁-C₄, en donde el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo, amino o ácido carboxílico; y

R₂ es hidrógeno;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra descripción específica más, el compuesto de la fórmula (I) puede ser un compuesto como se describe en la presente memoria, en donde

X es -O-;

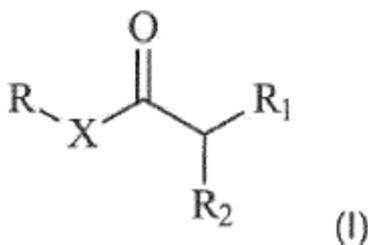
5 R representa alquilo C₁-C₄, fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por nitro, halógeno, amino, hidroxilo, ciano o metoxi, fenilalquilo C₁-C₄, en donde el grupo fenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por halógeno, nitro, amino, hidroxilo, ciano o metoxi, polialquilenglicol;

10 R₁ es ácido carboxílico, alquilo C₁-C₃ o hidroxialquilo C₁-C₃, en donde el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo y/o ácido carboxílico; y

R₂ es hidrógeno;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En particular, la presente descripción proporciona por tanto un compuesto de la fórmula (I)



15

en donde

X es -O-;

R se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, bencilo, nitrobencilo, polietilenglicol;

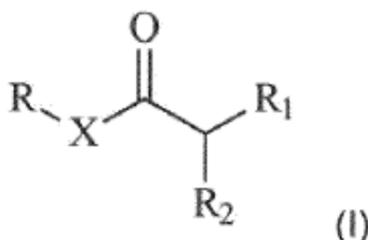
R₁ se selecciona del grupo compuesto por etilo, hidroxietilo, metilo, hidroximetilo; y

20

R₂ es hidrógeno;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la modulación de una respuesta inmunitaria Th2 o similar a Th2 hacia una respuesta inmunitaria Th1 mediante su administración por vía transmucosa, particularmente intranasal, particularmente sublingual a un sujeto.

Además se describe un compuesto de la fórmula (I)



25

en donde

X es -O-;

R se selecciona del grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, bencilo, nitrobencilo, polietilenglicol;

R₁ se selecciona del grupo compuesto por etilo, hidroxietilo, metilo, hidroximetilo; y

30

R₂ es hidrógeno;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en el tratamiento, la prevención o la atenuación de infecciones víricas y/o empeoramientos inducidos por virus de una alergia o una autoinmunidad mediante su

administración por vía transmucosa, particularmente intranasal, particularmente sublingual a un sujeto.

En particular, el compuesto de la fórmula (I) puede usarse también como adyuvante para inducir, promover o potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto tratado con un inmunógeno, por ejemplo, un inmunógeno comprendido en una vacuna, particularmente una vacuna vírica.

- 5 En una descripción específica, el compuesto de la fórmula (I) puede seleccionarse del grupo compuesto por ácido propiónico, ácido acético, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido 2-hidroxipropiónico, ácido diláctico, ácido 2-benciloxipropiónico, ácido 2-(*p*-nitrofenil)oxipropiónico, ácido 3-hidroxipropiónico, ácido 2,3-dihidroxipropiónico, 3-hidroxipropionato de metilo, 3-hidroxipropionato de etilo, 3-hidroxipropionato de propilo, 3-hidroxipropionato de bencilo, 3-hidroxipropionato de *p*-nitrofenilo, 3-hidroxipropionato de *p*-nitrobencilo, 3-hidroxipropionato de polietilenglicol, 10 propionato de metilo, propionato de etilo, propionato de propilo, propionato de bencilo, propionato de *p*-nitrofenilo, propionato de *p*-nitrobencilo, ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico y ácido tartárico; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 En otra descripción más, el compuesto de la fórmula (I) puede seleccionarse del grupo compuesto por ácido isobutírico, ácido 3-hidroxipropiónico, ácido 2,3-dihidroxipropiónico, ácido láctico o ácido cítrico, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En particular, el compuesto de la fórmula (I) es ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, se presentan como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas de diastereómeros. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos están también expresamente incluidas en la presente descripción. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener también uniones (p. ej., enlaces carbono-carbono) en donde la rotación del enlace está restringida alrededor de dicha unión particular, p. ej., una restricción resultante de la presencia de un anillo o un enlace doble. Por consiguiente, todos los isómeros *cis-trans* y *E/Z* están expresamente incluidos en la presente descripción.

- 25 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden estar representados también en múltiples formas tautoméricas, en cuyos casos, la descripción incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente memoria, aunque solo pueda estar representada una forma tautomérica (p. ej., la alquilación de un sistema anular puede conllevar una alquilación en sitios múltiples; la descripción incluye expresamente todos estos productos de reacción). Todas estas formas isoméricas de tales compuestos también están incluidas expresamente en la presente descripción.

- 30 Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en la presente memoria están expresamente incluidas en la presente descripción.

- 35 Los compuestos de la fórmula (I) descritos en la presente memoria, pero particularmente ácido propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto AGCC (ácido graso de cadena corta) de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, pero particularmente ácido propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, se usan para su administración por vía transmucosa, particularmente administración por vía sublingual, particularmente administración por vía intranasal, a un sujeto para el tratamiento, la prevención o la 40 atenuación de infecciones víricas y/o empeoramientos inducidos por virus de una alergia o una autoinmunidad y/o de enfermedades y trastornos alérgicos.

- 45 Los compuestos de la fórmula (I) como se describen en la presente memoria, pero particularmente ácido propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, pero particularmente ácido propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, pueden usarse también mediante su administración por vía transmucosa, particularmente sublingual, particularmente intranasal, como adyuvante para inducir, promover o potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto tratado con un inmunógeno, por ejemplo, un inmunógeno comprendido en una vacuna, particularmente una vacuna vírica.

- 50 En una descripción, en la administración por vía transmucosa, particularmente sublingual, particularmente intranasal, de una dosis única o repetitiva de dicho compuesto AGCC de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, dicho compuesto o 55 composición AGCC da lugar a una reducción del título del virus en un sujeto tratado que es de hasta 5 veces, particularmente hasta 10 veces, particularmente hasta 25 veces, particularmente hasta 50 veces, particularmente hasta 100 veces, particularmente hasta 200 veces, particularmente hasta 500 veces, particularmente hasta 1.000 veces, particularmente hasta 2.500 veces, particularmente hasta 5.000 veces, particularmente hasta 10.000 veces,

más eficaz en comparación con la administración sistémica, tal como, por ejemplo, la administración por vía oral o intraperitoneal.

5 En ciertos aspectos, se describe un compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, para uso en un método para inducir en un sujeto células T específicas de antígenos, particularmente células T CD4+ o células CD8+, o ambas, específicas de antígenos, en donde dicho compuesto AGCC de la fórmula (I) o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describen en la presente memoria se administran a un sujeto que lo necesita por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual.

El compuesto AGCC de la fórmula (I) según la invención y como se describe en la presente memoria es ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de la invención, las células T CD8+ son células T CD8+ de memoria.

15 En otro aspecto de la invención, dichas células T específicas de antígenos se inducen en las vías respiratorias, particularmente en el pulmón del sujeto.

En una descripción, el compuesto AGCC de la fórmula (I) o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, opcionalmente junto con una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, se usan para administración por vía transmucosa, particularmente sublingual, particularmente intranasal, a un sujeto para la prevención, el alivio o el tratamiento de una infección vírica, particularmente una infección vírica en las vías respiratorias de un sujeto.

Dicho compuesto AGCC de la fórmula (I) según la invención y como se describe en la presente memoria es ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 El compuesto AGCC de la fórmula (I) o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, particularmente un ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que contiene ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, se usan para administración por vía intranasal a un sujeto para la prevención, el alivio o el tratamiento de una infección vírica, particularmente una infección vírica en las vías respiratorias de un sujeto.

30 Por consiguiente, la presente descripción se refiere a un compuesto AGCC de la fórmula (I) o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, para uso en administración por vía intranasal a un sujeto para la prevención, el alivio o el tratamiento de una infección vírica, particularmente una infección vírica en las vías respiratorias de un sujeto, tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y autoinmunidad, o la prevención de una enfermedad o una dolencia, particularmente una enfermedad o un trastorno alérgicos, o para la mejoría de la dolencia de un sujeto que padece una enfermedad o un trastorno semejantes, incluidos, pero sin limitarse a una enfermedad o un trastorno alérgicos seleccionados del grupo compuesto por asma, rinitis, dermatitis, reacciones a fármacos, enfermedades o trastornos eosinofílicos, alergia esofágica y gastrointestinal, o una combinación de los mismos.

45 En otra realización, el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una composición que comprende dicho compuesto se administran solos u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto en una concentración de entre 0,01 mg/kg y 1.000 mg/kg de peso corporal, particularmente entre 0,1 mg/kg y 500 mg/kg de peso corporal, particularmente entre 0,1 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal, particularmente entre 0,1 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal, particularmente entre 0,5 mg/kg y 5 mg/kg de peso corporal, particularmente entre 1 mg/kg y 5 mg/kg de peso corporal, particularmente en una concentración de 1 mg/kg de peso corporal.

50 En una realización específica de la invención, dicho otro compuesto opcional administrado junto con el compuesto AGCC de la fórmula (I) según la presente invención es una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, particularmente dicha disolución salina equilibrada está optimizada para las condiciones en las fosas nasales, particularmente dicha disolución salina equilibrada es la disolución de Locke-Ringer.

55 En otra realización, el compuesto AGCC de la fórmula (I) según la presente invención o una composición como se describe en la presente memoria que comprende dicho compuesto AGCC de la fórmula (I) y opcionalmente una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria pueden administrarse a un sujeto antes, el mismo día o uno o más días después de la infección vírica para reducir eficazmente el título vírico en el sujeto tratado. En una realización específica, dicho compuesto o composición de la invención puede administrarse a un sujeto un día después de la infección. Sorprendentemente, se encontró que dicho tratamiento postinfección era tan eficaz como el

tratamiento antes o el mismo día de la infección. El compuesto o la composición según la presente invención y como se describen en la presente memoria pueden administrarse en una dosis única o en dosis múltiples a lo largo de un periodo de 24 horas.

5 Dicho compuesto AGCC de la fórmula (I) según la invención y como se describe en la presente memoria es ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una realización específica de la invención, dicha infección vírica se selecciona, sin limitación, del grupo compuesto por la infección con el virus de la gripe, el virus respiratorio sincicial, el metapneumovirus (MPV), el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus vaccinia, el virus de la viruela, el virus del dengue, el virus de Coxsackie, el virus de la hepatitis A, el virus de la polio, el rinovirus, el virus del herpes simple del tipo 1, el virus del herpes simple del tipo 2, el virus de la varicela-zóster, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus humano, el virus del herpes humano, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus de la fiebre amarilla, el virus del dengue, el virus del Nilo occidental, el virus del sarampión, el virus de las paperas, el virus paragripal, el metapneumovirus humano, el virus del papiloma humano, el virus de la rabia, el virus de la rubeola, el bocavirus humano y el parvovirus B19.

En otra realización específica de la invención, dicha infección vírica es una infección con el virus de la gripe.

15 En particular, el compuesto AGCC de la fórmula (I) o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, particularmente un ácido propiónico una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, pueden usarse también para administración por vía transmucosa, particularmente sublingual, particularmente intranasal, a un sujeto para el tratamiento, la prevención o la mejora de la protección o la potenciación de una alergia conferidas por el virus después de la infección, o la aparición de una inmunodeficiencia inducida víricamente en una infección crónica.

25 También se describe un método para inducir en un sujeto células T específicas de antígenos, particularmente células T CD4+ o células T CD8+, o ambas, específicas de antígenos, particularmente en las vías respiratorias de dicho sujeto, que comprende administrar por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual, a dicho sujeto que lo necesita un compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente un ácido propiónico o una composición que comprende ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, que conlleva la reducción de la cantidad de citocinas derivadas de células T cooperadoras del tipo 2 (Th2) en un sujeto tratado con dicho compuesto o composición, particularmente en las vías respiratorias de dicho sujeto. La administración por vía transmucosa, particularmente sublingual, particularmente intranasal, del compuesto o la composición según la invención puede usarse, por tanto, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno mediados por citocinas derivadas de células T cooperadoras del tipo 2 (Th2), o para la mejoría de la dolencia de un sujeto que padece una enfermedad o un trastorno semejantes.

40 También se describe un método para el tratamiento, la prevención o la atenuación de infecciones víricas y/o empeoramientos inducidos por virus de enfermedades o trastornos alérgicos tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y alergia o autoinmunidad, que comprende administrar por vía transmucosa, particularmente por vía sublingual, particularmente por vía intranasal, a un sujeto que necesita un tratamiento semejante una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto AGCC de la fórmula (I) o una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, dicha composición puede comprender además una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria.

45 Dicho compuesto AGCC de la fórmula (I) según la invención y como se describe en la presente memoria es ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 También se describe un método para inducir, promover o potenciar una respuesta inmunitaria a un inmunógeno en un sujeto, por ejemplo, un inmunógeno comprendido en una vacuna, particularmente una vacuna vírica, que comprende administrar por vía transmucosa a un sujeto que lo necesita un compuesto AGCC de la fórmula (I) o una composición como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada descrita en la presente memoria, en donde la administración por vía transmucosa se efectúa mediante administración por vía intranasal, bucal, oral, transmucosa, intratraqueal, a través de las vías urinarias, por vía intravaginal, sublingual, intrabronquial, intrapulmonar y/o transdérmica.

55 También se describe un método para inducir, promover o potenciar una respuesta inmunitaria a un inmunógeno en un sujeto, en donde la administración por vía transmucosa de dicho compuesto o composición, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, se efectúa por vía intranasal o por inhalación. En una realización específica de la invención se proporciona un método para inducir, promover o potenciar una respuesta inmunitaria a un inmunógeno en un sujeto, en donde la

administración por vía transmucosa de dicho compuesto o composición se efectúa mediante administración por vía sublingual.

5 En una realización específica de la invención, dicha infección vírica se selecciona, sin limitación, del grupo compuesto por la infección con el virus de la gripe, el virus respiratorio sincicial, el metapneumovirus (MPV), el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus vaccinia, el virus de la viruela, el virus del dengue, el virus de Coxsackie, el virus de la hepatitis A, el virus de la polio, el rinovirus, el virus del herpes simple del tipo 1, el virus del herpes simple del tipo 2, el virus de la varicela-zóster, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus humano, el virus del herpes humano, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus de la fiebre amarilla, el virus del dengue, el virus del Nilo occidental, el virus del sarampión, el virus de las paperas, el virus paragripal, el metapneumovirus humano, el virus del papiloma humano, el virus de la rabia, el virus de la rubeola, el bocavirus humano y el parvovirus B19.

10 El compuesto o la composición anteriores pueden usarse también en un método para preparar un medicamento.

15 En otra realización más, la descripción se refiere a un compuesto AGCC de la fórmula (I) descrito en la presente memoria o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada para uso como adyuvante para inducir, promover o potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto tratado con un inmunógeno, por ejemplo, un inmunógeno comprendido en una vacuna, particularmente una vacuna vírica, mediante su administración por vía transmucosa, particularmente administración por vía intranasal, particularmente administración por vía sublingual.

20 También se describe un método para inducir, promover o potenciar una respuesta inmunitaria contra un inmunógeno en un sujeto que comprende: (a) administrar por vía transmucosa, particularmente por vía sublingual, particularmente por vía intranasal, un inmunógeno a un sujeto que lo necesita en una cantidad inmunógenamente activa; y (b) administrar por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual, un compuesto AGCC de la fórmula (I) descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) descrito en la presente memoria y opcionalmente una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria.

25 También se describe el uso de un compuesto AGCC de la fórmula (I) descrito en la presente memoria o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como adyuvante para inducir, promover o potenciar una respuesta inmunitaria contra un inmunógeno, en donde dicho compuesto AGCC de la fórmula (I) se administra a un sujeto que lo necesita por administración por vía transmucosa, particularmente por administración por vía sublingual, particularmente por administración por vía intranasal. En particular, dicha respuesta inmunitaria es desencadenada o inducida principalmente por una disolución salina fisiológicamente equilibrada como se describe en la presente memoria.

35 El compuesto o la composición anteriores pueden usarse también para preparar una formulación adyuvante o un medicamento.

40 En la descripción, dichas vacunas víricas se seleccionan del grupo compuesto por vacunas contra infecciones con el virus de la gripe, el virus respiratorio sincicial, el metapneumovirus (MPV), el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus vaccinia, el virus de la viruela, el virus del dengue, el virus de Coxsackie, el virus de la hepatitis A, el virus de la polio, el rinovirus, el virus del herpes simple del tipo 1, el virus del herpes simple del tipo 2, el virus de la varicela-zóster, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus humano, el virus del herpes humano, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus de la fiebre amarilla, el virus del dengue, el virus del Nilo occidental, el virus del sarampión, el virus de las paperas, el virus paragripal, el metapneumovirus humano, el virus del papiloma humano, el virus de la rabia, el virus de la rubeola, el bocavirus humano y el parvovirus B19.

45 Además se contemplan vacunas seleccionadas del grupo compuesto por una vacuna contra la difteria, una vacuna contra la tos ferina, una vacuna contra el tétanos, una vacuna contra la polio, una vacuna contra la hepatitis A, una vacuna contra la hepatitis B, una vacuna contra la rabia, una vacuna contra el sarampión, una vacuna contra la rubeola, una vacuna contra la gripe, una vacuna contra las paperas, una vacuna contra la varicela, una vacuna contra rotavirus, una vacuna contra la viruela, una vacuna contra la fiebre amarilla, una vacuna contra la encefalitis transmitida por garrapatas, una vacuna contra Hib, una vacuna contra el tifus, una vacuna contra el cólera, una vacuna contra BCG, una vacuna contra neumococos y una vacuna contra la meningitis causada por *Neisseria meningitidis*.

50 Las células precursoras mieloides, pero particularmente las células dendríticas (CD) son tipos de células cruciales requeridas para inducir respuestas inflamatorias tales como el asma. Estas células capturan antígenos/alérgenos en el pulmón y los transportan al tejido linfático drenante, donde activan las células T. Estas células T migran entonces de vuelta al pulmón, donde son reactivadas por células dendríticas residentes en el pulmón y producen su función efectora que causa muchos de los síntomas del asma (además de una serie de enfermedades). Por tanto, las células precursoras mieloides, pero particularmente las células dendríticas representan así una etapa importante limitante de la velocidad en el desarrollo de la inflamación dirigida por células Th2 y Th17 y la modificación de su función es una

poderosa medida para regular la inflamación.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora dentro de la presente invención que la administración por vía intranasal de ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede conllevar una modulación del número y/o el estado de activación de las células precursoras mieloides, pero particularmente las células dendríticas (CD) en un individuo, particularmente en las vías respiratorias de un individuo, lo que tiene considerables implicaciones sobre el uso y la eficacia de dichos compuestos en la prevención o la mejora de infecciones víricas, enfermedades autoinmunitarias y/o trastornos/enfermedades alérgicos. Además, sorprendentemente se ha encontrado dentro del alcance de la presente descripción que la administración por vía transmucosa, particularmente sublingual, particularmente intranasal, de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), particularmente de ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es capaz de reducir la liberación de citocinas de las células Th2 en modelos animales, pero particularmente la liberación de IL-4, IL-8 y/o IL-17A. Además, se demostró que estos compuestos reducían las concentraciones sistémicas de IgE en modelos animales, sin afectar a otros isotipos importantes tales como IgG2a, IgG2c e IgA.

Además los recuentos celulares diferenciales mostraron que el tratamiento de modelos animales con ácidos grasos de cadena corta también conllevaba una reducción de los eosinófilos.

Por consiguiente, los ácidos grasos de cadena corta de la fórmula (I) como se describen en la presente memoria, particularmente ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden usarse terapéuticamente en humanos, mediante su administración por vía transmucosa, particularmente sublingual, particularmente intranasal, en etapas tempranas, para el tratamiento o la prevención de enfermedades alérgicas o para la mejoría de la dolencia de un sujeto que padece una enfermedad o un trastorno semejantes, particularmente una enfermedad o un trastorno mediados por citocinas derivadas de células T cooperadoras del tipo 2 (Th2), incluidas, pero sin limitarse a IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 e IL-17A, pero particularmente IL-4 y/o IL-8 y/o IL-17A y/o enfermedades o trastornos mediados por IgE, incluidos, pero sin limitarse a trastornos alérgicos que incluyen enfermedades autoinmunitarias seleccionadas de entre asma, rinitis, dermatitis, reacciones a fármacos y alergia esofágica y gastrointestinal.

Los ácidos grasos de cadena corta de la fórmula (I) como se describen en la presente memoria, particularmente ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden usarse además terapéuticamente en humanos mediante su administración por vía transmucosa, particularmente administración por vía sublingual, particularmente administración por vía intranasal, para el tratamiento de enfermedades o trastornos eosinofílicos que comprenden nódulos, eosinofilia, reumatismo eosinofílico, dermatitis e hinchazón (NERDS, por sus siglas en inglés).

En otra descripción, se proporciona un compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, para uso en administración por vía transdérmica, particularmente para uso en administración por vía sublingual, particularmente para uso en administración por vía intranasal en un sujeto, para modular el número y/o el estado de activación de las células precursoras mieloides, pero particularmente las células dendríticas (CD) en el tejido o el órgano afectados del sujeto tratado.

Dicho compuesto AGCC de la fórmula (I) según la invención es ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra descripción, se proporciona un compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, para uso en un método para la prevención de la aparición de una dolencia inflamatoria inducida por Th2 en un tejido o un órgano de un sujeto, en que el método comprende administrar por vía transmucosa, particularmente por vía sublingual, particularmente por vía intranasal, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) al sujeto, en que el compuesto modula el número y/o el estado de activación de las células precursoras mieloides, pero particularmente las células dendríticas (CD) en el tejido o el órgano afectados del sujeto tratado, particularmente antes de la activación de una respuesta de las células T.

Dicho compuesto AGCC de la fórmula (I) según la invención es ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra descripción, se proporciona un compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, para un uso terapéutico en humanos o animales que comprende administrar dicho compuesto o composición por vía transmucosa,

particularmente por vía sublingual, particularmente por vía intranasal, a un sujeto para reducir la liberación de citocinas de las células Th2 y/o las concentraciones sistémicas de IgE, sin afectar a otros isotipos de anticuerpos tales como IgG2a e IgG2c, y/o reducir la infiltración de eosinófilos, lo que da como resultado el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno asociados, o la mejoría de la dolencia de un sujeto que padece una enfermedad o un trastorno semejantes, tales como una enfermedad o un trastorno alérgicos.

En otra descripción más, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, para un uso terapéutico en humanos o animales que comprende administrar dicho compuesto o composición por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual, a un sujeto para reducir la liberación de citocinas de las células Th2 y/o las concentraciones sistémicas de IgE, sin afectar a otros isotipos de anticuerpos tales como IgG2a e IgG2c, y/o reducir la infiltración de eosinófilos, lo que da como resultado el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno asociados, o la mejoría de la dolencia de un sujeto que padece una enfermedad o un trastorno semejantes, tales como una enfermedad o un trastorno alérgicos.

En otra descripción determinada, se proporciona un compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para un uso en la modulación de la función de barrera y la integridad de las células epiteliales que comprende administrar dicho compuesto o composición por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual, a un sujeto que lo necesita. En particular, dicha composición comprende opcionalmente una disolución salina fisiológicamente equilibrada como se describe en la presente memoria, que tiene efectos positivos en la función de barrera y la integridad de las células epiteliales. Tales efectos positivos son, por ejemplo, una función mucociliar aumentada o estabilizada, tal como un movimiento ciliar aumentado o estabilizado y/o una integridad de la barrera epitelial aumentada o estabilizada.

Dicho compuesto AGCC de la fórmula (I) según la invención es ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización determinada, se proporciona un compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) según la invención y como se describe en la presente memoria en las diversas realizaciones o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria para un uso en la modulación de la actividad de los miembros de la familia IL-1 y el inflammasoma que comprende administrar dicho compuesto o composición por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual, a un sujeto que lo necesita.

Dicho compuesto AGCC de la fórmula (I) según la invención y como se describe en la presente memoria es ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra descripción, el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria, opcionalmente junto con una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, pueden usarse en un método de modulación del número y/o el estado de activación de las células precursoras mieloides, pero particularmente las células dendríticas (CD) en un individuo, particularmente en las vías respiratorias de un individuo, que comprende administrar dicho compuesto o composición por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual, a un sujeto que lo necesita. Por tanto, dichos compuestos o composiciones pueden usarse para un tratamiento en las etapas tempranas o la prevención de enfermedades alérgicas, particularmente de una enfermedad o un trastorno mediados por citocinas derivadas de células T cooperadoras del tipo 2 (Th2), incluidas, pero sin limitarse a IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 e IL-17A, pero particularmente IL-4 y/o IL-8 y/o IL-17A y/o enfermedades o trastornos mediados por IgE, incluidos, pero sin limitarse a trastornos alérgicos que incluyen enfermedades autoinmunitarias seleccionadas de entre asma, rinitis, dermatitis, reacciones a fármacos y alergia esofágica y gastrointestinal.

En particular, en la presente memoria se describe el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para la prevención de la aparición de una dolencia inflamatoria inducida por Th2 en un tejido o un órgano de un sujeto, en que el método comprende administrar por vía transmucosa una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) al sujeto, en donde dicho sujeto padece una enfermedad o un trastorno mediados por IgE y en donde las concentraciones de IgG y/o IgA en el sujeto tratado se mantienen o aumentan.

En una descripción específica, se proporciona el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo para uso en un método para reducir la liberación de IL-4 de las células Th2 en un sujeto que padece una enfermedad o un trastorno mediados por IL-4.

5 Los ácidos grasos de cadena corta de la fórmula (I) como se describen en la presente memoria, particularmente ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden tener además un uso terapéutico en humanos para el tratamiento, particularmente para el tratamiento en etapas tempranas, de enfermedades o trastornos eosinofílicos que comprenden nódulos, eosinofilia, reumatismo eosinofílico, dermatitis e hinchazón (NERDS, por sus siglas en inglés).

10 En una descripción, se proporciona un compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada, para un uso terapéutico en humanos o animales que comprende administrar dicho compuesto o composición por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual, a un sujeto para reducir las concentraciones circulantes de IgE específicas de inmunógenos en un sujeto tratado con dicho compuesto y expuesto a un inmunógeno y, por tanto, para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno mediados por IgE o para la mejoría de la dolencia de un paciente que padece una enfermedad o un trastorno semejantes.

15 Dicho compuesto AGCC de la fórmula (I) según la invención es ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria.

20 En una descripción se proporciona un compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria para un uso terapéutico en humanos o animales que comprende administrar dicho compuesto o composición por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual, a un sujeto para reducir el número de eosinófilos en un sujeto tratado con dicho compuesto y expuesto a un inmunógeno, particularmente en las vías respiratorias de dicho sujeto y, por tanto, para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno eosinofílicos o para la mejoría de la dolencia de un sujeto que padece una enfermedad o un trastorno semejantes.

25 En una descripción, la enfermedad o el trastorno son una enfermedad o un trastorno alérgicos mediados por citocinas derivadas de las células T cooperadoras del tipo 2 (Th2), incluidas, pero sin limitarse a IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 o IL-17A, o ciertas combinaciones de las mismas, particularmente una enfermedad o un trastorno mediados por IL-4 y/o IL-8 y/o IL-17A, y/o una enfermedad o un trastorno mediados por IgE, particularmente una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo compuesto por asma alérgica, fiebre del heno, alergias a fármacos, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), alergia esofágica y gastrointestinal, pénfigo vulgar, dermatitis atópica, dermatitis por *Onchocerca*, infecciones víricas tales como la infección con el virus respiratorio sincicial o una combinación de los mismos.

30 En una descripción, el asma es asma resistente a esteroides, asma neutrofílico o asma no alérgico.

35 En una descripción, la enfermedad o el trastorno alérgicos son una enfermedad o un trastorno eosinofílicos, particularmente una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo compuesto por nódulos, eosinofilia, reumatismo eosinofílico, dermatitis e hinchazón (NERDS, por sus siglas en inglés).

40 En otra descripción, la enfermedad o el trastorno alérgicos son una enfermedad o un trastorno mediados por IgE, particularmente una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo compuesto por urticaria, eczema, conjuntivitis, rinorrea, rinitis, particularmente rinitis alérgica, gastroenteritis o una combinación de los mismos.

45 En otra descripción más, una enfermedad o un trastorno mediados por IgE comprenden mieloma, mieloma múltiple, la enfermedad de Hodgkin, el síndrome de hiper-IgE, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y empeoramientos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o una combinación de los mismos.

50 En cierta descripción se proporciona un método para modular el número y/o el estado de activación de las células precursoras mieloides, pero particularmente de las células dendríticas (CD) en el tejido o en el órgano afectados, en que dicho método comprende administrar por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual, en una etapa temprana a un sujeto que necesita un tratamiento semejante una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto AGCC de la fórmula (I) o de una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una solución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, particularmente antes de la activación de una respuesta de las células T.

55

En particular, se proporciona un método para la prevención de la aparición de una dolencia inflamatoria inducida por Th2 en un tejido o un órgano de un sujeto, en que el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) al sujeto por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual, en que dicho compuesto modula el número y/o el estado de activación de las células precursoras mieloides, pero particularmente de las células dendríticas en el tejido o el órgano afectados. En particular, dicho método comprende administrar por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual, en una etapa temprana a un sujeto que necesita un tratamiento semejante una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto AGCC de la fórmula (I) o de una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una solución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, particularmente antes de la activación de una respuesta de las células T.

Otras realizaciones se refieren a un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno mediados por citocinas derivadas de las células T cooperadoras del tipo 2 (Th2), incluidas, pero sin limitarse a IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 o IL-17A, o ciertas combinaciones de las mismas, particularmente una enfermedad o un trastorno mediados por IL-4 y/o IL-8 y/o IL-17A, y/o una enfermedad o un trastorno mediados por IgE y/o una enfermedad o un trastorno eosinofílicos, o para la mejoría de la dolencia de un sujeto que padece una enfermedad o un trastorno semejantes, en que dicho método comprende administrar por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual, a un sujeto que necesita un tratamiento semejante una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto AGCC de la fórmula (I) o de una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente y/o una disolución salina equilibrada.

En una descripción se proporciona un compuesto o una composición para uso en un método para controlar selectivamente, particularmente para reducir selectivamente las concentraciones del anticuerpo IgE específico de antígenos en un sujeto que padece una enfermedad o un trastorno mediados por IgE, que comprende administrar por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual, a un sujeto que necesita un tratamiento semejante una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto AGCC de la fórmula (I) o de una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad terapéuticamente activa, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada. En una descripción específica, un tratamiento semejante no altera ni aumenta las concentraciones de IgG, particularmente las concentraciones de IgG2a, IgG2c, ni/o las concentraciones de IgA, en el sujeto tratado.

En una descripción se proporciona un compuesto o una composición para uso en un método para reducir la liberación de IL-4 y/o IL-8 y/o IL-17A de las células Th2 en un sujeto que padece una enfermedad o un trastorno mediados por IL-4, IL-8 y/o IL-17A, que comprende administrar por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual, a un sujeto que necesita un tratamiento semejante una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto AGCC de la fórmula (I) o de una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente activa, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada. En una realización específica, un tratamiento semejante también reduce las concentraciones del anticuerpo IgE específico de alérgenos en un sujeto, pero no altera ni aumenta las concentraciones de IgG, particularmente las concentraciones de IgG2a, IgG2c, ni/o las concentraciones de IgA, en el sujeto tratado.

En otra descripción, se proporciona un compuesto o una composición para uso en un método para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno alérgicos o para la mejoría de la dolencia de un sujeto que padece una enfermedad o un trastorno alérgicos, incluidos, pero sin limitarse a una enfermedad o un trastorno alérgicos seleccionados del grupo compuesto por asma, rinitis, dermatitis, reacciones a fármacos, enfermedades o trastornos eosinofílicos, alergia esofágica y gastrointestinal, o una combinación de los mismos, que comprende administrar por vía transmucosa, particularmente por vía intranasal, particularmente por vía sublingual, a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto AGCC de la fórmula (I) o una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada.

Dicho compuesto AGCC de la fórmula (I) según la invención es ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una descripción, la enfermedad o el trastorno alérgicos son una enfermedad o un trastorno mediados por IL-4 y/o IL-8 y/o IL-17A y/o una enfermedad o un trastorno mediados por IgE, particularmente una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo compuesto por asma alérgica, fiebre del heno, alergias a fármacos, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), alergia esofágica y gastrointestinal, pénfigo vulgar, dermatitis atópica, dermatitis por *Onchocerca*, o una combinación de los mismos.

En una descripción, la enfermedad o el trastorno alérgicos son una enfermedad o un trastornos eosinofílicos, particularmente una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo compuesto por nódulos, eosinofilia,

reumatismo eosinofílico, dermatitis e hinchazón (NERDS, por sus siglas en inglés).

En otra realización, la enfermedad o el trastorno alérgicos son una enfermedad o un trastorno mediados por IgE, particularmente una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo compuesto por urticaria, eccema, conjuntivitis, rinorrea, rinitis, particularmente rinitis alérgica, gastroenteritis o una combinación de los mismos.

- 5 En otra descripción más, una enfermedad o un trastorno mediados por IgE comprenden mieloma, mieloma múltiple, la enfermedad de Hodgkin, el síndrome de hiper-IgE, el síndrome de Wiskott-Aldrich o una combinación de los mismos.

En ciertas descripciones, se proporciona un método para la preparación de composiciones que comprenden uno o más compuestos AGCC de la fórmula (I) como se describen en la presente memoria como principios activos, en que el proceso comprende mezclar uno o más compuestos de la fórmula (I) con un vehículo o un excipiente inertes, aceptables para el organismo diana que necesita el tratamiento, opcionalmente junto con una disolución salina equilibrada.

10

En varias realizaciones, la disolución salina equilibrada como se usa en la presente memoria es la disolución de Locke-Ringer.

15 La administración de AGCC como se describen en la presente memoria o de una composición que comprende dichos AGCC como se describen en la presente memoria, particularmente ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, particularmente la disolución de Locke-Ringer, puede conllevar una alta respuesta inmunitaria Th1 y/o una reducida respuesta inmunitaria Th2, en comparación con la sola administración de dichos AGCC o dicha composición que comprende dicho AGCC o una disolución salina equilibrada.

20

En diversos aspectos, la administración de AGCC como se describen en la presente memoria o de una composición que comprende dichos AGCC como se describen en la presente memoria, particularmente ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de una composición que comprende ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, particularmente la disolución de Locke-Ringer, puede conllevar un tratamiento más eficiente del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la autoinmunidad, en comparación con la sola administración de dichos AGCC o dicha composición que comprende dichos AGCC o una disolución salina equilibrada. En particular, en donde dichas enfermedades o trastornos están causados por infecciones víricas.

25

Definiciones

30 En general, a los términos y expresiones técnicos usados dentro del alcance de esta solicitud se les dará el significado que se les aplica comúnmente en la técnica pertinente, si no se indica lo contrario más adelante en la presente memoria.

Como se usan en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno/a" y "el/la" incluyen los referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye uno o más compuestos.

35

"Alquilo" como tal significa un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada, con de 1 a 10 átomos de carbono, en donde el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo, amino, ácido carboxílico, halógeno, ciano o nitro. Se prefiere alquilo C₁-C₆, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo (amilo), 2-pentilo (*sec*-pentilo), 3-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo (= isopentilo o isoamilo), 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo (= neopentilo), n-hexilo, isohexilo, *sec*-hexilo, *terc*-hexilo y similares. El más preferido es alquilo C₁-C₄, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y *terc*-butilo.

40

"Hidroxiálquilo" representa uno de los grupos alquilo definidos anteriormente, en donde al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo y en donde el grupo hidroxiálquilo puede estar sin sustituir o sustituido con un o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo, amino, ácido carboxílico, halógeno, ciano o nitro. Los representantes típicos son -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)-CH₃, -CH(OH)CH₂CH₃, CH₂CH(CH₂CH₂OH)CH₂CH₃, etc.

45

"Ariilo" significa un radical hidrocarburo carbocíclico aromático monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico, preferiblemente un sistema anular aromático de 6-14 miembros. Los grupos ariilo preferidos incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftilo, fenantrenilo y antraceno, en donde el grupo ariilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o distintos seleccionados del grupo formado por halógeno, alquilo, alquilo, ciano, trifluor, nitro, amino e hidroxilo.

50

"Alcoxi" significa -O-alquilo, en donde alquilo tiene el significado indicado anteriormente.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o yodo.

- “Polialquilenglicol” significa una fracción que comprende al menos dos unidades de alquilenglicol, tales como una fracción -O-alquil-O-alquil-O-, en donde alquilo tiene el significado indicado anteriormente. La fracción de polialquilenglicol puede estar compuesta solamente de polialquilenglicol o puede formar parte de una estructura mayor, tal como glicerol polioxialquilado y otros polioles polioxialquilados, tales como sorbitol polioxielido o glucosa polioxielida. El número de unidades de alquileo puede variar y es mayor que 1. Los polialquilenglicoles preferidos son polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG). El polialquilenglicol más preferido es PEG, en donde el número de unidades de etileno puede variar de 8 a 150.000 o más, particularmente de 10 a 80.000, más particularmente de 20 a 10.000.
- Con los términos “compuesto de la fórmula (I)” y “composición que comprende el compuesto de la fórmula (I)” se quiere indicar también a una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I).
- El término “propionato” se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable del ácido propiónico, tal como, por ejemplo, la sal de sodio del ácido propiónico.
- El término “sales farmacéuticamente aceptables” incluye sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos de la invención. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Ciertos compuestos de la invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Las sales básicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y dietanolamina.
- Los términos “tratamiento”, “tratar” y similares se usan en la presente memoria para indicar en general la obtención de un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico, en el sentido de prevenir total o parcialmente una enfermedad o un síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico, en el sentido de curar parcial o totalmente una enfermedad y/o un efecto adverso atribuido a la enfermedad. El término “tratamiento” como se usa en la presente memoria cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un sujeto e incluye: (a) prevenir que una enfermedad relacionada con una respuesta inmunitaria no deseada se produzca en un sujeto que puede ser propenso a la enfermedad; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su aparición; o (c) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad.
- Un “paciente” o “sujeto”, para el fin de la presente invención, se usa de forma intercambiable y pretende incluir tanto humanos como otros animales, particularmente mamíferos, y otros organismos. Por consiguiente, los métodos pueden aplicarse terapéuticamente en humanos y en veterinaria. En la realización preferida, el paciente o sujeto es un mamífero y en la realización más preferida, el paciente o sujeto es un ser humano.
- El término “atenuación” como se usa en la presente memoria se refiere a la reducción de una infección vírica en un sujeto o en un tejido de un sujeto, particularmente en el tejido pulmonar de un sujeto, es decir, la reducción o la eliminación de la cantidad del virus o carga vírica. El grado o nivel particular de la reducción o la eliminación es al menos del 15 %, 25 %, 35 %, 50 %, 65 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o más.
- El término “adyuvante” como se usa en la presente memoria se refiere a una sustancia que aumenta o promueve la capacidad de un inmunógeno (es decir, antígeno) para estimular una respuesta inmunitaria contra el inmunógeno en el sujeto sometido al inmunógeno. En realizaciones particulares, el adyuvante aumenta la respuesta inmunitaria contra el inmunógeno al menos 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 100, 500, 1.000 veces o más. En otras realizaciones, el adyuvante reduce la cantidad de inmunógeno requerida para alcanzar un nivel particular de respuesta inmunitaria (celular y/o humoral y/o mucosa), p. ej., una reducción de al menos el 15 %, 25 %, 35 %, 50 %, 65 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 98 % o más. Un adyuvante puede ser además una sustancia que prolonga el tiempo durante el cual se mantiene una respuesta inmunitaria, opcionalmente una respuesta inmunitaria protectora (p. ej., durante al menos un periodo de tiempo 2, 3, 5, 10, 20 o más veces mayor).
- Los términos “precursores mieloides”, “linaje mieloides” o “células mieloides” se refieren todos a células madre multipotentes como uno de los dos linajes de células hematopoyéticas que son capaces de convertirse en monocitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, megacariocitos, plaquetas o eritrocitos.
- Un “compuesto modulador” se refiere a un compuesto como se describe en la presente memoria en las diversas realizaciones, que puede regular por aumento (p. ej., activar o estimular), regular por disminución (p. ej., inhibir o suprimir) o cambiar de otro modo una propiedad funcional o la actividad biológica de una molécula o gen diana. Un compuesto modulador puede actuar para modular una molécula diana o un gen que codifica dicha molécula diana de manera directa o indirecta. En ciertas realizaciones, un compuesto modulador puede ser un compuesto activador o un compuesto inhibidor.
- La “modulación de una respuesta inmunitaria Th2 o similar a Th2 hacia una respuesta inmunitaria Th1” se refiere a un cambio desde una “respuesta inmunitaria humoral” ejecutada fundamentalmente por anticuerpos, células B, células plasmáticas y/o células B de memoria hacia una “respuesta inmunitaria celular”, ejecutada fundamentalmente por células T CD8+ y fagocitos, p. ej., macrófagos. Esta modulación implementa asimismo un cambio en la composición

de citocinas que es característica de cada uno de los dos mecanismos distintos de células T cooperadoras. Una respuesta inmunitaria Th2 o similar a Th2 es mediada por IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL13 y/o IL-17A, particularmente IL-4 y/o IL-8 y/o IL-17A, mientras que una respuesta inmunitaria Th1 es mediada por interferón γ (IFN- γ), IL-2 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Además, "modulación" significa particularmente antes de la activación de una respuesta de las células T.

Las expresiones "composición farmacéutica" y "composición terapéutica" se usan en la presente memoria de forma intercambiable en el sentido más amplio. Para los fines de la presente invención, pretenden referirse a una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo, es decir, el compuesto AGCC de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada.

Abarcan composiciones que son adecuadas para el tratamiento curativo, el control, el mejoramiento, una mejoría de la dolencia o la prevención de una enfermedad o un trastorno en un ser humano o en un animal no humano. Por consiguiente, abarcan composiciones farmacéuticas para uso en el área de la medicina humana o veterinaria. Una "composición terapéutica" semejante se caracteriza porque comprende al menos un compuesto AGCC de la fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y opcionalmente un vehículo y/o una disolución salina equilibrada, en lo que la sal, el vehículo y la disolución salina equilibrada son tolerados por el organismo diana que se trata con la misma.

Los términos "disolución salina equilibrada" o "disolución salina fisiológicamente equilibrada" como se usan en la presente memoria se refieren a una disolución salina con osmolalidad estable y un pH entre 6,5 y 7,6, así como una composición iónica definida que refleja la relación de iones en el cuerpo humano, particularmente en la mucosa respiratoria nasal. Un ejemplo de una disolución salina equilibrada adecuada según la presente invención es la disolución de Locke-Ringer (osmolalidad de aproximadamente 328 mosmol; pH de aproximadamente 7,4). Sin embargo, también pueden ser adecuadas otras disoluciones salinas, si la composición de iones de estas disoluciones salinas reflejan esencialmente la relación de iones en el cuerpo humano y contienen una sustancia tamponante biológicamente inerte.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad que proporciona un efecto terapéutico para una dolencia y un régimen de administración dados. En particular, una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se trata, el cual puede ser un humano o un animal no humano. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad del experto en la técnica.

La cantidad o la dosis terapéuticamente eficaces de un compuesto según esta invención pueden variar dentro de amplios límites y pueden determinarse de manera conocida en la técnica pertinente. La dosis puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, tendrá que ajustarse a las necesidades individuales en cada caso particular.

El término administración "por vía transmucosa" se refiere a diversas rutas de administración en las que el compuesto es absorbido por la mucosa de cualquier parte del cuerpo. La administración por vía transmucosa comprende, pero no se limita a la administración por vía intranasal, bucal, oral, transmucosa, intratraqueal, a través de las vías urinarias, por vía intravaginal, sublingual, intrabronquial, intrapulmonar y transdérmica.

Una "cantidad inmunógenamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un inmunógeno que proporciona una respuesta inmunitaria activa (celular y/o humoral) en un sujeto. En algunas realizaciones de la invención, dicha respuesta inmunitaria es suficiente para proporcionar un efecto protector, que no necesita ser completo o permanente. La determinación de una cantidad inmunógenamente eficaz está dentro de la capacidad del experto en la técnica.

Una "cantidad eficaz de adyuvante" se refiere a aquella cantidad de un adyuvante que aumenta o estimula la respuesta inmunitaria activa (celular y/o humoral u, opcionalmente, una respuesta inmunitaria activa de la mucosa) proporcionada por el inmunógeno en un sujeto cuando se somete al inmunógeno.

En el contexto de las respuestas inmunitarias protectoras, el término "cantidad eficaz de adyuvante" se refiere a una cantidad del adyuvante que se necesita para acelerar la inducción de la respuesta inmunitaria en el huésped y/o puede ser suficiente para reducir la necesidad de reforzar las inmunizaciones para conseguir la protección.

En el contexto de la prolongación de una respuesta inmunitaria, el término "cantidad eficaz de adyuvante" se refiere a una cantidad que prolonga el periodo de tiempo durante el que se mantiene una respuesta inmunitaria, opcionalmente una respuesta inmunitaria protectora.

La determinación de la cantidad eficaz de adyuvante en los contextos indicados anteriormente está dentro de la capacidad del experto en la técnica.

Los AGCC de la fórmula (I) pueden proporcionarse como tales o en forma de una composición, particularmente de una composición farmacéutica. Dichas composiciones pueden comprender agentes medicinales adicionales, disoluciones salinas equilibradas, agentes farmacéuticos, vehículos, tampones, adyuvantes, dispersantes, diluyentes y similares, dependiendo del uso y la aplicación previstos. En particular, dicha composición comprende una disolución

salina equilibrada, tal como la disolución de Locke-Ringer. Las disoluciones salinas influyen de forma diferente sobre la funcionalidad del sistema mucociliar, especialmente sobre la frecuencia del movimiento ciliar, dependiendo de la composición, la osmolalidad y el pH de la disolución. Las disoluciones salinas equilibradas que contienen iones de potasio y calcio y un tampón (como la disolución de Locke-Ringer) mostraron una elevación o una estabilización de la frecuencia del movimiento ciliar del epitelio bronquial en comparación con cloruro de sodio isotónico puro.

La administración de las composiciones (farmacéuticas) adecuadas que contienen el principio activo según la invención y se describen en la presente memoria puede efectuarse por las vías de administración, por ejemplo, intranasal, bucal, oral, transmucosa, intratraqueal, a través de las vías urinarias, por vía intravaginal, sublingual, intrabronquial, intrapulmonar y transdérmica.

La composición como se describe en la presente memoria es un líquido, un aerosol líquido, microesferas, un semisólido, un gel o un polvo para administración por vía transmucosa, por ejemplo, administración por vía intranasal, bucal, oral, transmucosa, intratraqueal, a través de las vías urinarias, por vía intravaginal, sublingual, intrabronquial, intrapulmonar y transdérmica. Además, la composición es una forma de dosificación sólida para administración por vía bucal, oral, transmucosa y/o sublingual. Las administraciones por vía intranasal, bucal, oral, intratraqueal, a través de las vías urinarias, por vía intravaginal, transmucosa y sublingual conllevan la desintegración de la composición como se describe en la presente memoria en una cavidad oral a la temperatura del cuerpo y opcionalmente dicha composición puede adherirse al tejido corporal de la cavidad oral. Adicionalmente, la composición como se describe en la presente memoria puede incluir además uno o más excipientes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes, agentes desensibilizantes, emulsionantes, adhesivos para las mucosas, solubilizantes, agentes de suspensión, modificadores de la viscosidad, tónicos iónicos, tampones, vehículos, disoluciones salinas equilibradas, tensioactivos, sabores o una mezcla de los mismos.

En un aspecto específico, la composición se formula como un comprimido, una píldora, un parche bioadhesivo, una compresa, una película, una pastilla para chupar, un caramelo duro, una oblea, una esfera, un chupachús, una estructura en forma de disco o un aerosol.

La administración por vía transmucosa es generalmente rápida por la gran red vascular de la mucosa y la falta de un estrato córneo en la epidermis. Un transporte de fármacos semejante proporciona típicamente un rápido aumento de las concentraciones sanguíneas y de manera similar, evita la circulación enterohepática y la inmediata destrucción por el ácido gástrico o los efectos parciales del primer paso de la pared intestinal y el metabolismo hepático. Típicamente, los fármacos necesitan tener una exposición prolongada a una superficie mucosa para que se produzca una absorción significativa de los mismos.

La vía transmucosa puede ser también más eficaz que la vía oral ya que esta vía puede proporcionar una absorción y un inicio de la acción terapéutica relativamente más rápidos. Además, la vía transmucosa puede preferirse para uso en el tratamiento de pacientes con dificultad para tragar comprimidos, cápsulas u otros sólidos orales, o para aquellos que tienen una absorción intestinal deficiente debido a una enfermedad. Por consiguiente, existen muchas ventajas para la administración por vía transmucosa de los AGCC.

En cualquiera de las vías intranasal o bucal, la absorción del fármaco puede retrasarse o prolongarse, o la absorción puede ser casi tan rápida como si se administrara un bolo intravenoso. Debido a la alta permeabilidad de la gran irrigación sanguínea, la vía sublingual puede proporcionar un rápido inicio de la acción.

Las composiciones intranasales de la invención, pero particularmente una composición intranasal que comprende ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden administrarse por cualquier método apropiado según su forma. Una composición que incluye microesferas o un polvo puede administrarse mediante un dispositivo insuflador nasal. Los ejemplos de estos dispositivos son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen sistemas de polvo comerciales tales como el sistema Lomudal de Fisons. Un insuflador produce una nube finamente dividida del polvo seco o las microesferas. El insuflador está provisto preferiblemente de un mecanismo para asegurar la administración de una cantidad sustancialmente fija de la composición. El polvo o las microesferas pueden usarse directamente con un insuflador, el cual se proporciona con una botella o un recipiente para el polvo o las microesferas. Alternativamente, el polvo o las microesferas pueden introducirse en una cápsula, tal como una cápsula de gelatina u otro dispositivo de dosis única adaptado para la administración por vía nasal. Preferiblemente, el insuflador tiene un mecanismo para abrir la cápsula u otro dispositivo. Además, la composición puede proporcionar una liberación rápida inicial del principio activo, seguida de una liberación mantenida del principio activo, por ejemplo, proporcionando más de un tipo de microesferas o polvo. Además, otros métodos alternativos adecuados para administrar una composición a las fosas nasales serán bien conocidos por el experto en la técnica. Puede usarse cualquier método adecuado. Para una descripción más detallada de métodos adecuados se hace referencia a los documentos EP 2112923, EP 1635783, EP 1648406 y EP 2112923.

El compuesto para uso según la presente invención y las composiciones farmacéuticas que contienen dicho compuesto pueden administrarse además por vía intranasal, es decir, por inhalación y, por tanto, pueden formularse en una forma adecuada para la administración por vía intranasal, es decir, como un aerosol o una preparación líquida.

Una formulación ilustrativa para la administración por vía intranasal de ácido propiónico o una sal farmacéuticamente

adecuada del mismo es una preparación líquida, preferiblemente una preparación de base acuosa, adecuada para su aplicación como gotas en las fosas nasales.

Alternativamente, una preparación líquida puede colocarse en un dispositivo adecuado, de tal manera que puede convertirse en aerosol por inhalación a través de las fosas nasales. Por ejemplo, el agente terapéutico puede colocarse en una botella atomizadora de plástico. En una realización, el atomizador está ventajosamente configurado para permitir dirigir una cantidad sustancial del aerosol a la región o la porción del tercio superior de la fosa nasal. Por ejemplo, como dispositivo de administración puede usarse el sistema 3K® de la empresa Ursatec Verpackung GmbH (Alemania). El sistema 3K® es un sistema dosificador patentado con protección microbiológica, especialmente adecuado para la administración de productos farmacéuticos líquidos por la vía nasal. En los sistemas multidosis convencionales, las aberturas de las salidas de las unidades dosificadoras no están protegidas. Impurezas y gérmenes pueden contaminar el recipiente y la disolución. Por consiguiente, el contenido de tales recipientes debe protegerse adecuadamente contra el deterioro microbiológico mediante la adición de conservantes adecuados. Sin embargo, los conservantes son nocivos y tienen efectos especialmente negativos sobre el sistema de defensa fisiológico mucociliar de la mucosa nasal.

Adicionalmente, la preparación líquida puede convertirse en aerosol y administrarse por medio de un inhalador, tal como un inhalador dosimétrico. Un ejemplo de un dispositivo preferido es el descrito en la patente de los EE. UU. n.º 6.715.485, que supone un concepto de administración bidireccional. Al usar el dispositivo, el extremo del mismo que tiene una boquilla sellante se inserta en un orificio nasal y el paciente o sujeto sopla en la pieza bucal. Durante la exhalación, el velo del paladar se cierra debido a la presión positiva, con lo que se separan las fosas nasales de la cavidad oral. La combinación del velo del paladar cerrado y la boquilla sellada crea un flujo de aire en el que se liberan las partículas del fármaco y entran en un orificio nasal, giran 180 grados a través de la vía de comunicación y salen a través del otro orificio nasal, con lo que se crea un flujo bidireccional.

El compuesto para uso según la invención, ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse también en forma de un polvo seco, como se conoce en la técnica. Un ejemplo de un dispositivo adecuado es el dispositivo de administración de polvo por vía nasal comercializado con el nombre de DIRECTHALER™ nasal, que se describe en la publicación PCT n.º 96/222802. Este dispositivo permite también cerrar el paso entre la fosa nasal y la cavidad oral durante la administración de la dosis. Otro dispositivo para la administración de una preparación seca o líquida es el dispositivo comercializado con el nombre comercial de OPTINOSE™.

Otros ejemplos de dispositivos de administración adecuados se proporcionan en los documentos WO 2002068029 y EP 2462972.

En los usos de la invención, el animal puede ser un roedor, un primate, un humano u otro animal con fosas nasales. Los ejemplos de vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticos adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a una goma, un almidón (p. ej., almidón de maíz, almidón pregelatinizado), un azúcar (p. ej., lactosa, manitol, sacarosa, dextrosa), un material celulósico (p. ej., celulosa microcristalina), un acrilato (p. ej., polimetacrilato), carbonato de calcio, óxido de magnesio, talco o mezclas de los mismos.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables para las formulaciones líquidas son disoluciones, suspensiones, emulsiones o aceites acuosos o no acuosos. Algunos ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Algunos ejemplos de aceites son aquellos de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de hígado de pescado, otro aceite marino o un lípido de la leche o los huevos.

Los vehículos acuosos incluyen agua, disoluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas/acuosas, incluidos medios salinos y tamponados tales como disoluciones salinas tamponadas de fosfato, agua, emulsiones tales como emulsiones aceite/agua, diversos tipos de humectantes, disoluciones estériles, etc. Las composiciones que comprenden tales vehículos pueden formularse por métodos convencionales bien conocidos. Los vehículos adecuados pueden comprender cualquier material que, cuando se combina con el compuesto biológicamente activo de la invención, retiene la actividad biológica.

Se han hecho esfuerzos en la técnica para modificar químicamente las propiedades de barrera de la piel con el fin de permitir la penetración de ciertos agentes, aumentar la eficacia del agente que se administra, mejorar los tiempos de administración, reducir las dosis administradas, reducir los efectos secundarios de los diversos métodos de administración, reducir las reacciones de los pacientes, etc.

A este respecto, se han usado potenciadores de la penetración para aumentar la permeabilidad de la superficie dérmica a los fármacos y estos son frecuentemente disolventes aceptores de protones tales como dimetilsulfóxido (DMSO) y dimetilacetamida. Otros potenciadores de la penetración que se han estudiado y descrito como eficaces incluyen 2-pirrolidina, *N,N*-dietil-*m*-toluamida (Deet), 1-dodecalazacloheptano-2-ona, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidina, tioglicolato de calcio, hexanol, ácidos y ésteres grasos, derivados de pirrolidona, derivados de 1,3-dioxanos y 1,3-dioxolanos, ácido 1-*N*-dodecil-2-pirrolidon-5-carboxílico, ácido 2-pentil-2-oxopirrolidinacético, ácido 2-dodecil-2-oxo-1-pirrolidinacético, ácido 1-azacicloheptan-2-ona-2-dodecilacético y derivados de aminoalcoholes,

incluidos derivados de 1,3-dioxanos, entre otros.

Las preparaciones para administración por vía transmucosa pueden incluir disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Algunos ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, disoluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas/acuosas, incluidos medios salinos y tamponados. Los vehículos para la vía transmucosa pueden incluir una disolución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, disolución de Ringer con lactato o aceites fijos. También puede haber presentes conservantes y otros aditivos, incluidos, por ejemplo, agentes antimicrobianos, antioxidantes o quelantes y gases inertes y similares. Adicionalmente, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender vehículos proteínicos como, p. ej., seroalbúmina o inmunoglobulina, preferiblemente de origen humano.

El compuesto para uso según la presente invención y como se describe en la presente memoria en las diversas realizaciones y las composiciones farmacéuticas que contienen dicho compuesto pueden administrarse por vía tópica a superficies corporales y, por tanto, formularse en una forma adecuada para la administración por vía tópica. Las formulaciones tópicas adecuadas incluyen geles, ungüentos, cremas, lociones, gotas y similares. Para su administración por vía tópica, el compuesto de la fórmula (I) se prepara y aplica como disolución, suspensión o emulsión en un diluyente fisiológicamente aceptable con o sin un vehículo farmacéutico.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden administrarse también como composiciones de liberación controlada, es decir, composiciones en las que el principio activo se libera durante un periodo de tiempo después de la administración. Las composiciones de liberación controlada o mantenida incluyen la formulación en depósitos lipófilos (p. ej., ácidos grasos, ceras, aceites). En otra realización, la composición es una composición de liberación inmediata, es decir, una composición en la que todo el principio activo se libera inmediatamente después de la administración.

Otros ejemplos de formulaciones adecuadas se proporcionan en el documento WO 2006/085983. Por ejemplo, los AGCC descritos en la presente memoria pueden proporcionarse como formulaciones liposómicas. La tecnología para la formación de suspensiones liposómicas es bien conocida en la técnica. Cuando el adyuvante es una sal soluble en agua, estos pueden incorporarse en vesículas lipídicas usando la tecnología de liposomas convencional. La capa lipídica empleada puede tener cualquier composición convencional y puede contener colesterol o no contener colesterol. Los liposomas pueden reducirse de tamaño, como a través del uso de técnicas de ultrasonidos y homogeneización estándar. Las formulaciones liposómicas que contienen el adyuvante pueden liofilizarse, en solitario o con un inmunógeno, para producir un liofilizado, el cual puede reconstituirse con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua, para regenerar una suspensión liposómica. Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse al sujeto en una dosis adecuada. El régimen de dosificación será determinado por el médico al cargo y por factores clínicos. Como es bien conocido en la técnica médica, las dosis para un paciente cualquiera dependen de muchos factores que incluyen la talla del paciente, el área de superficie corporal, el compuesto particular que ha de administrarse, el sexo, el momento y la vía de administración, la salud general y la administración simultánea de otros fármacos.

Los compuestos AGCC de la fórmula (I) descritos en la presente memoria pueden usarse en la medicina humana y veterinaria para el tratamiento de humanos y animales, incluidas las aves, primates no humanos, perros, gatos, cerdos, ovejas, vacas, caballos, ratones, ratas y conejos.

Las dosis adecuadas de los AGCC descritos en la presente memoria variarán dependiendo de la dolencia, la vía de administración, la edad y la especie del sujeto y pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica. Las dosis diarias totales del compuesto de la fórmula (I) empleadas tanto en veterinaria como en medicina humana serán adecuadas en el intervalo de entre 0,01 mg/kg y 1.000 mg/kg de peso corporal, particularmente entre 0,1 mg/kg y 500 mg/kg de peso corporal, particularmente entre 0,1 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal, particularmente entre 0,1 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal, particularmente entre 0,5 mg/kg y 5 mg/kg de peso corporal, particularmente entre 1 mg/kg y 5 mg/kg de peso corporal, particularmente en una concentración de 1 mg/kg de peso corporal y estas pueden administrarse como dosis únicas o divididas y, además, el límite superior puede superarse también cuando se considere indicado. Tales dosis se ajustarán a las necesidades individuales en cada caso particular que incluyen el o los compuestos específicos que se administran, la vía de administración, la dolencia que se trata, así como el paciente que se trata. Sin embargo, los compuestos pueden administrarse también como preparaciones de depósito (implantes, formulaciones de liberación lenta, etc.) semanalmente, mensualmente o incluso a intervalos mayores. En tales casos, la dosis será mucho más alta que la dosis diaria y ha de adaptarse a la forma de administración, el peso corporal y la indicación concreta. La dosis apropiada puede determinarse mediante pruebas en modelos convencionales, preferiblemente modelos animales. Una dosis eficaz del o de los principios activos depende al menos de la naturaleza de la dolencia que se trata, la toxicidad, si el o los compuestos se usan profilácticamente (menores dosis) o contra una infección o una dolencia activas, el método de administración y la formulación farmacéutica, y será determinada por el médico mediante estudios convencionales de escalado de la dosis.

Si se usa como adyuvante, el compuesto AGCC descrito en la presente memoria y/o el inmunógeno pueden darse en forma de una dosis única o múltiple (es decir, de refuerzo).

El inmunógeno y el adyuvante pueden coadministrarse simultáneamente (p. ej., con pocas horas de diferencia) en la misma o en diferentes composiciones y, en el último caso, por la misma o por diferentes vías. Alternativamente, el adyuvante puede administrarse antes o después de la administración del inmunógeno (p. ej., aproximadamente 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96 o 120 horas o más antes o después de la administración del inmunógeno).

- 5 Además, si se usa como adyuvante, el compuesto AGCC descrito en la presente memoria puede administrarse mezclado con un inmunógeno, tal como antígenos virales, para potenciar la respuesta inmunitaria desencadenada contra estos antígenos o, alternativamente, el compuesto puede acoplarse químicamente al inmunógeno directamente o, en el caso de partículas (p. ej., nanopartículas o partículas similares a virus (VLP)), el compuesto podría unirse a su superficie o encapsularse dentro de dichas partículas.
- 10 Adicionalmente, se prevé que la composición farmacéutica de la invención podría comprender otros agentes biológicamente activos, dependiendo del uso previsto de la composición farmacéutica. Estos agentes biológicamente activos adicionales pueden ser, p. ej., disoluciones salinas fisiológicamente equilibradas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, hormonas, factores de crecimiento, enzimas, moléculas de unión, citocinas, quimiocinas, moléculas de ácido nucleico y fármacos. En una realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención ha de coadministrarse con otros fármacos o tratamientos inmunosupresores. Tales fármacos inmunosupresores pueden seleccionarse del grupo compuesto por glucocorticoides, citostáticos tales como metotrexato, miofenolato o azatiopirina, anticuerpos tales como anticuerpos dirigidos contra el receptor de las células T o anticuerpos dirigidos contra el receptor de IL-4 y fármacos que actúan sobre inmunofilinas tales como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y similares.
- 15
- 20 La presente descripción contempla además el uso de un compuesto AGCC de la fórmula (I) descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de una composición que comprende el compuesto AGCC de la fórmula (I) descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad terapéuticamente eficaz, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una disolución salina equilibrada como se describe en la presente memoria, para uso como adyuvante para promover o potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto que lo necesita.
- 25

El inmunógeno puede ser cualquier inmunógeno conocido en la técnica y puede administrarse de cualquier forma adecuada como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2006/085983.

- Por ejemplo, el inmunógeno puede estar en forma de un organismo (p. ej., una bacteria o un protozoo) o un virus vivos, vivos atenuados o destruidos, o de un extracto o un toxoide de los mismos. En otras realizaciones, el inmunógeno puede proporcionarse como un componente aislado (p. ej., un polipéptido o un péptido (p. ej., de aproximadamente 6 a 20 u 8 a 12 aminoácidos de longitud)). Además, el inmunógeno puede administrarse como tal o puede expresarse a partir de un ácido nucleico que se administra al huésped para expresar el inmunógeno a partir del mismo. El inmunógeno puede comprender epítopos de células B y/o células T como se conocen en la técnica. Además, el inmunógeno puede ser soluble o particulado (p. ej., microesferas).
- 30
- 35 En la alternativa, el inmunógeno puede estar presente en el organismo. Por ejemplo, en el caso de una infección crónica o latente en el sujeto, dicho sujeto no puede construir una respuesta inmunitaria suficiente contra el antígeno. Los adyuvantes de la invención pueden administrarse al sujeto para inducir una respuesta inmunitaria contra el antígeno ya presente en el sujeto como resultado de la infección.
- 40 El inmunógeno puede ser un inmunógeno de un agente infeccioso, un inmunógeno de un cáncer, un inmunógeno de una reacción alérgica (es decir, un alérgeno), un inmunógeno de un trasplante, un autoantígeno y similares como se conocen en la técnica, tales como los descritos en el documento WO 2006/085983.

- El cáncer que puede tratarse o contra el que puede inmunizarse (es decir, un tratamiento profiláctico) por administración a un sujeto del adyuvante de la invención puede ser un cáncer seleccionado del grupo compuesto por linfoma de células B, linfoma de células T, mieloma, leucemia, neoplasias hematopoyéticas, timoma, linfoma, sarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, cáncer uterino, adenocarcinoma, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de ovario, melanoma primario o metastásico, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, cáncer cerebral, angiosarcoma, hemangiosarcoma, carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma de tiroides, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma óseo, cáncer testicular, cáncer uterino, cáncer cervical, cáncer gastrointestinal y cualquier otro cáncer conocido en la actualidad o que se identifique posteriormente (véase, p. ej., Rosenberg (1996) *Ann. Rev. Med.* 47: 481-491).
- 45
- 50

Otros inmunógenos son inmunógenos de agentes infecciosos que pueden incluir cualquier inmunógeno adecuado para proteger a un sujeto contra una enfermedad infecciosa, incluidas, pero sin limitarse a enfermedades microbianas, bacterianas, protozoarias, parasíticas y víricas.

- 55 Algunos ejemplos de tales inmunógenos de agentes infecciosos se describen en el documento WO 2006/085983 y pueden incluir, pero no se limitan a inmunógenos de hepatitis virus, incluidos los virus de la hepatitis A, B, C, D, E, F, G, etc.; flavivirus, incluido el virus de la hepatitis C humana (VHC), el virus de la fiebre amarilla y los virus del dengue; retrovirus, incluido los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la inmunodeficiencia símica (VIS) y los

5 virus linfotróficos de células T humanas (VLTH1 y VLTH2); herpesvirus, incluidos los virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2), el virus de Epstein-Barr (VEB), el citomegalovirus, el virus de la varicela-zóster (VVZ), el virus del herpes humano 6 (VHH-6), el virus del herpes humano 8 (VHH-8) y el virus del herpes B; papovavirus, incluidos los virus del papiloma humano; rabdovirus, incluido el virus de la rabia; paramixovirus, incluido el virus respiratorio sincicial; reovirus, incluidos los rotavirus; bunyavirus, incluidos los hantavirus; filovirus, incluido el virus del Ébola; adenovirus; parvovirus, incluido el parvovirus B19; arenavirus, incluido el virus de Lassa; ortomixovirus, incluidos los virus de la gripe; poxvirus, incluido el virus del ectima contagioso, el virus del molusco contagioso, el virus de la viruela y el virus de la viruela de los monos; togavirus, incluido el virus de la encefalitis equina venezolana; coronavirus, incluidos los virus tales como el virus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS); y picornavirus, incluidos los virus de la polio; 10 rinovirus; orbivirus; picodnavirus; el virus de la encefalomiocarditis (VEM); virus paragripales, adenovirus, virus de Coxsackie, echovirus, el virus del sarampión, el virus de la rubeola, los virus del papiloma humano, el virus del moquillo, el virus de la hepatitis contagiosa canina, el calicivirus felino, el virus de la rinotraqueitis felina, el virus TGE (porcino), el virus de la fiebre aftosa, el virus símico 5, el virus paragripal humano del tipo 2, el metapneumovirus humano, los enterovirus, y cualquier otro virus patógeno conocido en la actualidad o que se identifique posteriormente (véase, p. 15 ej., *Fundamental Virology*, Fields et al., eds., 3.^a ed., Lippincott-Raven, Nueva York, 1996).

Además, el inmunógeno puede ser un inmunógeno de ortomixovirus (p. ej., un inmunógeno del virus de la gripe, tal como la proteína superficial hemaglutinina (HA) del virus de la gripe, la proteína neuraminidasa del virus de la gripe, el antígeno de la nucleoproteína (NP) del virus de la gripe o viriones de la gripe inactivados, o un inmunógeno del virus de la gripe equina), un inmunógeno de metapneumovirus o un inmunógeno de lentivirus (p. ej., un inmunógeno del virus de la anemia infecciosa equina, un inmunógeno del VIS o un inmunógeno del VIH, tal como gp120, gp160, gp41 o la proteína de la matriz/cápsida del VIH o el VIS, o los productos de los genes gag, pol o env). El inmunógeno puede ser también un inmunógeno de arenavirus (p. ej., un inmunógeno del virus de la fiebre de Lassa, tal como el gen de la proteína de la nucleocápsida del virus de la fiebre de Lassa y el gen de la glicoproteína de la envuelta del virus de la fiebre de Lassa), un inmunógeno de picornavirus (p. ej., un inmunógeno del virus de la fiebre aftosa), un inmunógeno de poxvirus (p. ej., un inmunógeno de la vaccinia, tal como los genes L1 y L8 de la vaccinia), un inmunógeno de orbivirus (p. ej., un inmunógeno del virus de la enfermedad equina africana), un inmunógeno de flavivirus (p. ej., un inmunógeno del virus de la fiebre amarilla, un inmunógeno del virus del Nilo occidental o un inmunógeno del virus de la encefalitis japonesa), un inmunógeno de filovirus (p. ej., un inmunógeno del virus del Ébola o un inmunógeno del virus de Marburg, tal como los genes NP y GP), un inmunógeno de bunyavirus (p. ej., inmunógenos de VFVR, FHCC y SFS), un inmunógeno de norovirus (p. ej., un inmunógeno del virus de Norwalk) o un inmunógeno de coronavirus (p. ej., un inmunógeno de coronavirus humano infeccioso, tal como el gen de la glucoproteína de la envuelta de coronavirus humano, un inmunógeno del virus de la gastroenteritis transmisible porcina o un inmunógeno del virus de la bronquitis infecciosa aviar). El inmunógeno puede ser además un antígeno de la polio, un antígeno del herpes (p. ej., antígenos de CMV, VEB, VHS), un antígeno de las paperas, un antígeno del sarampión, un antígeno de la rubeola, un antígeno de la toxina de la difteria u otro antígeno de la difteria, un antígeno de la tos ferina, un antígeno de la hepatitis (p. ej., hepatitis A o hepatitis B) (p. ej., HBsAg, HBcAg, HBeAg) o cualquier otro inmunógeno de una vacuna conocido en la técnica.

En particular, el inmunógeno puede ser de un virus de la gripe, virus respiratorio sincicial, metapneumovirus (MPV), virus de la inmunodeficiencia humana, virus vaccinia, virus de la viruela, virus del dengue, virus de Coxsackie, virus de la hepatitis A, virus de la polio, rinovirus, virus del herpes simple del tipo 1, virus del herpes simple del tipo 2, virus de la varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus humano, virus del herpes humano, el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, virus del Nilo occidental, virus del sarampión, virus de las paperas, virus paragripal, metapneumovirus humano, virus del papiloma humano, virus de la rabia, virus de la rubeola, bocavirus humano y parvovirus B19.

45 El inmunógeno puede ser además un inmunógeno de un microorganismos patógeno, incluidos, pero sin limitarse a *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycobacterium*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Legionella*, *Shigella*, *Salmonella*, especies patógenas de *Escherichia coli*, *Bordatella*, *Neisseria*, *Treponema*, *Bacillus*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Vibrio*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Campylobacter* spp., *Borrelia* spp., *Leptospira* spp., *Ehrlichia* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Helicobacter* spp. y cualquier otro organismo patógeno conocido en la actualidad o que se identifique posteriormente (véase, p. ej., *Microbiology*, Davis et al., eds., 4.^a ed., Lippincott, Nueva York, 1990).

El inmunógeno puede ser además un inmunógeno de protozoos patógenos o levaduras y hongos patógenos.

55 El inmunógeno puede ser también un inmunógeno de agentes infectivos crónicos o latentes, que típicamente persisten porque no consiguen desencadenar una fuerte respuesta inmunitaria en el sujeto. Los agentes infectivos latentes o crónicos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a la hepatitis B, la hepatitis C, el virus de Epstein-Barr, los virus del herpes, el virus de la inmunodeficiencia humana y los virus del papiloma humanos.

60 Los inmunógenos que son alérgenos también se contemplan en la presente descripción y pueden incluir, pero no se limitan a alérgenos ambientales, tales como alérgenos de ácaros del polvo; alérgenos de plantas, tales como polen, incluido el polen de ambrosía; alérgenos de insectos, tales como el veneno de abejas y hormigas; y alérgenos de animales, tales como alérgenos de caspa de gaceta, caspa de perros y saliva de animales.

Por consiguiente, los compuestos de la fórmula (I) descritos en la presente memoria pueden usarse para inmunoterapia de la alergia, en donde el compuesto podría administrarse junto con los alérgenos para mejorar el desarrollo de la tolerancia, la desensibilización o la desviación inmunitaria hacia el alérgeno.

5 Otros ejemplos de alérgenos se describen en el documento WO 2006/085983 e incluyen alérgenos de ambrosía o alérgenos de gramíneas. La ambrosía y, en particular, la ambrosía pequeña (*Ambrosia artemisiifolia*) es desde el punto de vista clínico la fuente de aeroalérgenos estacionales más importante, ya que es responsable de la mayoría de los casos y también de la mayoría de casos graves de rinitis alérgica (Pollart et al. (1989) *J. Allergy Clin. Immunol.* 83(5): 875-82); Rosenberg et al. (1983) *J. Allergy Clin. Immunol.* 71(3): 302-10; Bruce et al. (1977) *J. Allergy Clin. Immunol.* 59(6): 449-59). El polen de ambrosía también contribuye significativamente al empeoramiento del asma y la conjuntivitis alérgica.

Otros alérgenos ilustrativos de alimentos, animales, árboles, insectos y monos se encuentran en <http://www.allergen.org/List.htm>, Marsh y Freidhoff. 1992. ALBE, una base de datos de alérgenos (IUIS, Baltimore, Md., edición 1.0).

15 Además, el inmunógeno puede ser un autoantígeno (por ejemplo, para potenciar la autotolerancia a un autoantígeno en un sujeto, p. ej., un sujeto con autotolerancia deficiente). Algunos ejemplos de autoantígenos se describen en el documento WO 2006/085983 e incluyen, pero no se limitan a actina, la proteína básica mielina, antígenos de células de los islotes pancreáticos, insulina, colágeno y la glucoproteína 39 del colágeno humano, el receptor de acetilcolina muscular y sus cadenas polipeptídicas y epitopos peptídicos independientes, la descarboxilasa del ácido glutámico y el receptor de la cinasa de tirosina específico el músculo, el receptor nicotínico de acetilcolina, transglutaminasa, el complejo de la deshidrogenasa de oxoglutarato, el complejo de la deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada, apolipoproteína H, la nucleoproteína 62, RA33, el antígeno nuclear Sp100 y la nucleoporina de 210 kDa.

El adyuvante descrito en la presente memoria y representado por un compuesto de la fórmula (I) puede usarse para diversos fines y administrarse de diversas formas conocidas por los expertos en la técnica.

25 Una descripción ilustrativa de los fines y métodos para la administración de un adyuvante se proporciona en el documento WO 2006/085983. En particular, el adyuvante según la invención puede usarse generalmente en inmunización activa o pasiva para producir anticuerpos *in vivo* o *in vitro*, o en métodos de producción de anticuerpos contra un inmunógeno para cualquier otro fin, p. ej., para diagnóstico o para uso en técnicas histológicas.

30 El adyuvante puede usarse además para tratamientos o profilaxis humanos o veterinarios. En particular, el adyuvante de la invención puede administrarse a un sujeto como un potenciador general inmunitario, para aumentar las funciones inmunitarias innata y adaptativa en el sujeto, por ejemplo, en sujetos con deficiencias inmunitarias, tales como sujetos que reciben quimioterapia, radioterapia, sujetos con infecciones crónicas (p. ej., VHC y VHB) y/o sujetos con el VIH/sida. La invención puede practicarse además para potenciar las respuestas inmunitarias a un virus vivo atenuado, una vacuna de microorganismos muertos o una vacuna de ADN, todos los cuales pueden tener la desventaja de una reducida inmunogenicidad. El adyuvante de la invención puede usarse además para tratar una infección crónica o latente para inducir o potenciar la respuesta inmunitaria contra el o los antígenos producidos por la infección.

Breve descripción de las figuras

40 La figura 1 muestra ratones BALB/c a los que se administró disolución salina o propionato de sodio (100 mg/kg) por vía intranasal los días -3, -1 y 0. El día 0, todos los ratones se infectaron con la cepa PR8 del virus de la gripe. El día 5 después de la infección, los ratones se sacrificaron, se les extirparon los pulmones y su carga vírica se determinó por PCR. El tratamiento profiláctico con propionato de sodio administrado por vía intranasal dio como resultado una carga vírica marcadamente inferior en los pulmones de los ratones, en comparación con los ratones tratados solo con la disolución salina. Estos datos demuestran que el propionato de sodio muestra eficacia en la protección contra la infección del virus de la gripe cuando se administra directamente en las vías respiratorias.

45 La figura 2 muestra ratones BALB/c tratados con disolución salina o propionato de sodio (100 mg/kg) por vía intranasal los días -1 y 0. El día 0, los ratones se infectaron con 1×10^6 UFP del metapneumovirus (MPV) A1 6621 por vía intranasal y 5 días después la infección, los ratones se sacrificaron, se les extirparon los pulmones y su carga vírica se determinó por PCR cuantitativa. Estos datos demuestran que el propionato de sodio muestra eficacia en la protección contra la infección con MPV cuando se administra directamente en las vías respiratorias.

50 Las figuras 3 A-D muestran ratones BALB/c tratados con propionato de sodio (100 mg/kg) o disolución salina por vía intranasal los días -5 y -3 (grupo de pretratamiento), los días -5, -3, 0, 2 y 4 (grupo de pretratamiento y acondicionamiento) o los días -5, -3, 0, 2, 4, 7, 9 y 11 (grupo de pretratamiento, acondicionamiento y exposición). Los días 0, 2, 4, 7, 8 y 11, los ratones se expusieron a 15 μ g de extracto de ácaros del polvo doméstico (Greer) por vía intranasal. El día 14, todos los ratones se sacrificaron y se llevó a cabo un lavado broncoalveolar (LBA) con PBS estéril. El número total de macrófagos (figura 3B), eosinófilos (figura 3A), linfocitos (figura 3C) y neutrófilos (figura 3D) se determinó por recuento total y diferencial usando técnicas morfológicas y citoquímicas estándar. Los datos demuestran que todos los regímenes de tratamiento dieron como resultado reducciones estadísticamente significativas de los eosinófilos en las vías respiratorias, lo que indica un efecto protector contra la respuesta alérgica.

5 La figura 4 muestra ratones BALB/c tratados con disolución salina o propionato de sodio (100 mg/kg, 10 mg/kg, 1 mg/kg) por vía intranasal el día 0. El día 0, todos los ratones se infectaron con la cepa PR8 del virus de la gripe. El día 5 después de la infección, los ratones se sacrificaron, se les extirparon los pulmones y su carga vírica se determinó por PCR. Todas las dosis de propionato de sodio produjeron una carga vírica marcadamente inferior en los pulmones de los ratones, en comparación con los ratones tratados solo con la disolución salina. Estos datos demuestran que una dosis de 1 mg/kg de propionato de sodio administrada por vía intranasal el día 0 muestra eficacia en la protección contra la infección del virus de la gripe cuando se administra directamente en las vías respiratorias.

10 La figura 5 muestra ratones BALB/c tratados con propionato de sodio (100 mg, 10 mg/kg, 1 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,01 mg/kg) por vía intranasal el día 0. El día 0, todos los ratones se infectaron con la cepa PR8 del virus de la gripe. El día 5 después de la infección, los ratones se sacrificaron, se les extirparon los pulmones y su carga vírica se determinó por PCR. Un efecto de respuesta a la dosis de propionato de sodio pudo detectarse en la eliminación de la carga vírica en el tejido pulmonar, en que la dosis de 1 mg/kg mostró la máxima eficacia. Estos datos demuestran que una dosis de 1 mg/kg de propionato de sodio administrada por vía intranasal el día 0 parece ser una dosis óptima para la protección contra el virus de la gripe cuando se administra directamente en las vías respiratorias.

15 La figura 6 muestra ratones BALB/c tratados con disolución salina o propionato de sodio (100 mg/kg) por vía intranasal los días 0 y 1. El día 0, todos los ratones se infectaron con la cepa PR8 del virus de la gripe. El día 5 después de la infección, los ratones se sacrificaron, se les extirparon los pulmones y su carga vírica se determinó por PCR. Eficacia en la reducción de la carga vírica en el tejido pulmonar el día 5 pudo detectarse en los animales tratados con propionato de sodio (100 mg/kg) por vía intranasal el día 0 y en los animales tratados el día 1. Estos datos demuestran que una dosis de 100 mg/kg de propionato de sodio administrada por vía intranasal el día 0 o el día 1 muestran eficacia en la protección contra la infección con el virus de la gripe cuando se administran directamente en las vías respiratorias y, como tal, que un régimen de tratamiento terapéutico de propionato de sodio por vía nasal muestra eficacia para reducir la carga vírica.

Ejemplos

25 Materiales y métodos

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica.

Propionato: el propionato de sodio puede obtenerse comercialmente o prepararse por métodos conocidos en la técnica.

30 Medición de anticuerpos:

ELISA para Fel d 1.

1. Recubrir una placa de 96 pocillos de fondo plano (NUNC-Immuno MaxiSorp) con 5 µg/ml de Fel d 1 final en 100 µl/pocillo usando tampón de carbonato pH 9,6 (véase la receta a continuación).

2. Incubar durante la noche a 4 °C.

35 3. Lavar 4x con PBS/Tween al 0,05%.

4. Bloquear la placa durante 2 h a Ta con 200 µl/pocillo de PBS/Tween al 0,05 %/BSA al 1 %.

5. Hacer diluciones en serie de las muestras en PBS (normalmente 1:10, 1:100, 1:1.000 y 1:10.000 para el suero y 1:10 y 1:100 para el líquido de lavado broncoalveolar (LLBA)).

6. Lavar 4x con PBS/Tween al 0,05 %.

40 7. Añadir 100 µl/pocillo de las muestras diluidas (por duplicado).

Nota: reservar algunos pocillos para pruebas con un control de fondo = blanco (solo PBS).

8. Incubar 2 h a Ta.

9. Lavar 4x con PBS/Tween al 0,05 %.

45 10. Añadir 100 µl/pocillo de anticuerpos contra IgG1, IgG2c, IgA de ratón conjugados con fosfatasa alcalina (FA) o anticuerpo contra IgE de ratón biotinilado, todos diluidos 1:1.000 en PBS/0,2 % BSA.

11. Incubar 2 h a Ta.

12. Lavar 4x con PBS/Tween al 0,05 % los pocillos con el anticuerpo contra IgE biotinilado solamente y añadir 100 µl/pocillo de estreptavidina conjugada con FA diluida 1:1.000 en PBS/0,2 % BSA.

13. Incubar 20 min a temperatura ambiente.

14. Lavar 4x con PBS/Tween al 0,05 %.

15. Disolver un comprimido de sustrato para fosfatasa alcalina (Sigma, ref. N2765-100TAB) en 20 ml de tampón TM.

16. Añadir 100 µl por pocillo.

5 17. Dejar revelar en oscuridad y leer a 405 nm.

Receta del tampón de carbonato: 8,4 g NaHCO₃, 3,56 g Na₂CO₃, completar a 1 l con ddH₂O, ajustar el pH a 9,6 y almacenar a 4 °C.

Receta del tampón TM : 121,1 g Tris Base, 1 ml MgCl₂0,3 M, completar a 1 l con ddH₂O, pH 9,8.

10 Medición de citocinas y quimiocinas: El líquido de lavado broncoalveolar se analizó para determinar citocinas específicas usando un ensayo LegendPlex (Biolegend) según las instrucciones del fabricante.

Recogida y análisis de las células del lavado broncoalveolar (LBA).

15 El LBA se realizó enjuagando tres veces las vías respiratorias con 1 ml de PBS. Las células totales del LBA se contaron mediante un contador Coulter (IG Instruments) y se centrifugaron en portaobjetos de vidrio mediante un aparato Cytospin 2 (Shandon Southern Products, Ltd.). A continuación, las células se tiñeron con el sistema de tinción Diff Quick (Siemens-Dade Behring). Los porcentajes de eosinófilos, macrófagos, linfocitos y neutrófilos se determinaron microscópicamente usando criterios morfológicos y citoquímicos estándar.

Ejemplo 1: Estudio de la eficacia del propionato por vía intranasal contra la gripe

20 Se adquirieron ratones BALB/c hembra de 8 semanas de edad de Charles River Laboratories. Los ratones se expusieron a 30 µl de disolución salina o a 30 µl de propionato de sodio disuelto en disolución salina (dosis de 100 mg/kg) por vía intranasal los días -3, -1 y 0. El día 0, los ratones se infectaron con 100 UFP de la cepa PR8 del virus de la gripe en 30 µl de la disolución PBS. El día 5 después de la infección, los ratones se sacrificaron y se les extrajeron los pulmones, que se pusieron en una disolución del reactivo Tri. A partir de las células obtenidas del tejido pulmonar entero usando el reactivo Tri, se purificó el ARN total. Se llevó a cabo una reacción de PCR en tiempo real según las instrucciones del fabricante usando el kit para RT-PCR quantifast SYBR green (Qiagen). Se usaron los siguientes cebadores de la proteína de la matriz del virus de la gripe: directo 5'-GGACTGCAGCGTAGACGCTT-3' e inverso 5'-CATCCTGTTGTATATGAGGCCCAT-3' y los cebadores de la β-actina directo 5'-CCCTGAAGTACCCCATTGAAC-3' e inverso 5'-CTTTTCACGGTTGGCCTTAG-3', como se describen anteriormente en van Elden, L. J., M. Nijhuis, P. Schipper, R. Schuurman, A. M. van Loon. 2001. Simultaneous detection of influenza viruses A and B using real-time PCR. *J. Clin. Microbiol.* 39: 196-200. El tratamiento profiláctico con propionato de sodio administrado por vía intranasal dio como resultado una carga vírica marcadamente inferior en los pulmones de los ratones, en comparación con los ratones tratados solo con disolución salina. Estos datos demuestran que el propionato de sodio muestra eficacia en la protección contra la infección con el virus de la gripe cuando se administra directamente en las vías respiratorias (como se muestra en la figura 1).

Ejemplo 2: El propionato es eficaz contra el metapneumovirus (MPV)

35 A ratones BALB/c hembra (10 semanas de edad, Charles River Laboratories) se les administró propionato de sodio (100 mg/kg) o disolución salina por vía intranasal en un volumen de 30 µl los días -1 y 0. El día 0, los ratones se infectaron con 1 x 10⁶ UFP del metapneumovirus A1 6621 (MPV) en un volumen de 100 µl.

40 El día 5 después de la infección, los ratones se sacrificaron y se les extrajeron los pulmones, que se pusieron en una disolución del reactivo Tri. A partir de las células obtenidas del tejido pulmonar entero usando el reactivo Tri, se purificó el ARN total. Se llevó a cabo una reacción de PCR en tiempo real según las instrucciones del fabricante usando el kit para RT-PCR quantifast SYBR green (Qiagen). Se usaron los siguientes cebadores específicos de MPV: directo 5'-GCCGTTAGCTTGAGTCAATTCAA-3', e inverso 5'-TCCAGCATTGTCTGAAAATTGC-3' y los cebadores de la β-actina directo 5'-CCCTGAAGTACCCCATTGAAC-3' e inverso 5'-CTTTTCACGGTTGGCCTTAG-3'. Estos datos demuestran que el propionato de sodio muestra eficacia en la protección contra la infección con MPV cuando se administra directamente en las vías respiratorias (figura 2 y tabla 1).

45

Tabla 1: El propionato muestra eficacia en la protección contra la infección con MPV.

Número de ratón	Disolución salina (control) [relación Cq β -actina/MPV]	Propionato de Na [relación Cq β -actina/MPV]
1	21.000	17.300
2	19.700	16.200
3	29.900	14.500
4	25.100	12.000
5	25.200	18.800
6	24.300	

Ejemplo 3: Estudio de la eficacia del propionato por vía intranasal en el asma por los ácaros del polvo doméstico

Se adquirieron ratones BALB/c hembra de 8 semanas de edad de Charles River Laboratories. Los días -5 y -3 (grupo de pretratamiento), los días -5, -3, 0, 2 y 4 (grupo de pretratamiento y acondicionamiento) o los días -5, -3, 0, 2, 4, 7, 9 y 11 (grupo de pretratamiento, acondicionamiento y exposición), los ratones se expusieron a disolución salina o propionato de sodio (100 mg/kg) por vía intranasal en 15 μ l de disolución. Los días 0, 2, 4, 7, 8 y 11, los ratones se expusieron a 15 μ g de extracto de ácaros del polvo doméstico (Greer) por vía nasal. El día 14, todos los ratones se sacrificaron y se llevó a cabo un lavado broncoalveolar (LBA) con PBS estéril. El número total de macrófagos, eosinófilos, linfocitos y neutrófilos se determinó por recuento total y diferencial usando técnicas morfológicas y citoquímicas estándar. Específicamente, el recuento de células totales se realizó con un aparato Coulter Z2® (analizador del número y tamaño de partículas, Beckman Coulter). Se llevaron a cabo preparaciones de Cytospin de 50.000 células a 800 rpm durante 5 min (Cytospin 3®, Thermo Shandon, Astmoor, Reino Unido). Después de la citocentrifugación, las células se tiñeron con el kit Diff-Quick (IMEB, Chicago, IL) y se obtuvieron recuentos celulares diferenciales usando criterios morfológicos estándar para clasificar las poblaciones individuales de leucocitos. Los datos demuestran que todos los regímenes de tratamiento dieron como resultado reducciones estadísticamente significativas de los eosinófilos en las vías respiratorias, lo que indica un efecto protector contra la respuesta alérgica (como se muestra en las figuras 3A-D).

Ejemplo 4: Eficacia de los ácidos grasos de cadena corta contra la infección con el virus de la gripe en ratones

El propionato de sodio administrado en las vías respiratorias de ratones BALB/c protege contra la infección con el virus de la gripe. Se demostró que su intervalo de eficacia está entre 100 mg/kg y 1 mg/kg.

4.1 Experimento 1: Eficacia del pretratamiento de ratones con propionato de sodio por vía intranasal (en las dosis indicadas) en la protección contra el virus de la gripe.

4.1.1 Material y métodos

4.1.1.1 Número de animales:

Por cada grupo se usaron 4 ratones BALB/c hembra de 8 semanas de edad (de Charles River).

4.1.1.2 Preparación de la formulación de la dosis:

El propionato de sodio se disolvió en la disolución salina equilibrada de fosfato tamponada (PBS) a una concentración de 40 mg/ml (para la dosis de 100 mg/kg), 4,0 mg/ml (para la dosis de 10 mg/kg) o 0,4 mg/ml (para la dosis de 1 mg/kg). Las disoluciones se esterilizaron por filtración con filtros de jeringa de 0,2 μ m y se almacenaron a 4 °C. Como control se usó PBS en solitario.

4.1.1.3 Administración por vía intranasal/nasal (i. n.):

El día 0 los ratones se anestesiaron por inyección intraperitoneal (i. p.) de quetamina/xilazina y después se les administraron 50 μ l de las disoluciones indicadas en los orificios nasales usando una pipeta de 200 μ l. Las disoluciones fueron rápidamente inhaladas por los animales anestesiados.

4.1.1.4 Infección con el virus de la gripe:

El día 0, cuatro horas después de la administración de las disoluciones de propionato o la disolución de control, los ratones se anestesiaron como se describe anteriormente y se infectaron con 100 UFP de la cepa HK/PR8 de la gripe A por vía nasal.

4.1.1.5 Análisis de los títulos víricos:

Los títulos víricos en los pulmones se determinaron 5 días después de la infección (que, de los estudios previos, se

sabe que supone el máximo de la carga vírica en el pulmón). Para este análisis, los ratones se sacrificaron por inyección i. p. de 150 mg/kg de pentobarbital en un volumen de 200 µl. Los pulmones se extirparon en bloque en condiciones estériles, se pusieron en el reactivo Tri y el ARN se aisló siguiendo las instrucciones del fabricante (Molecular Research).

- 5 Se llevó a cabo una reacción de PCR en tiempo real según las instrucciones del fabricante usando el kit para RT-PCR quantifast SYBR green (Qiagen). Se usaron los siguientes cebadores: directo de GAPDH 5'GGGTGTGAACCACGAGAAAT-3' e inverso de GAPDH 5'-CCTTCCACAATGCCAAAGTT-3'; el cebador directo 5'-GGACTGGAGCGTAGACGCTT-3 y el cebador inverso 5'-CATCCTGTTGTATATGAGGCCCAT-3' de la proteína de la matriz del virus de la gripe. La expresión se determinó mediante cuantificación absoluta o por el método del ciclo umbral Δ (Δ Ct) comparativo con GAPDH como elemento de comparación.

4.1.2 Resultado

Como se muestra en la figura 4 y en la tabla 2 a continuación, los ratones tratados con 1-100 mg/kg de propionato de sodio mostraron títulos del virus de la gripe reducidos en comparación con los ratones que solo recibieron la disolución salina (control). Los menores títulos del virus de la gripe pudieron observarse en los ratones que recibieron 1 mg/kg.

- 15 Tabla 2: Los ratones tratados con propionato muestran títulos del virus de la gripe reducidos en comparación con los ratones que solo recibieron la disolución salina.

Número de ratón	Disolución salina (control)	100 mg/kg propionato de Na [gripe/β-actina]	10 mg/kg propionato de Na [gripe/β-actina]	1 mg/kg propionato de Na [gripe/β-actina]
1	0,1739915	0,6613417	0,2044192	0,2110155
2	0,5965181	0,7202522	0,1213331	0,2010858
3	1,001817	0,2205769	0,4034525	0,3507077
4	0,1876335	0,3315154	0,2733269	0,1830315

4.2 Experimento 2: Ajuste de la dosis intranasal de propionato de sodio para el tratamiento de la infección con el virus de la gripe

- 20 4.2.1 Material y métodos

Se usaron el material y los métodos del experimento 1, como se describen en la sección 4.1.1 anterior.

4.2.2 Resultado

- 25 Como se muestra en la figura 5 y en la tabla 3 a continuación, el ajuste de la dosis del propionato de sodio administrado por vía intranasal contra la infección con el virus de la gripe muestra una tendencia hacia la eficacia desde 100 mg/kg hasta 1 mg/kg y falta de eficacia para una dosis de 0,1 mg/kg o inferior. Los ratones que recibieron 1 mg/kg de propionato de sodio mostraron el menor título del virus de la gripe. A partir de estos resultados, puede concluirse que la administración por vía intranasal de propionato de sodio en una dosis de aproximadamente 1 mg/kg puede tener un efecto adicional si se administra junto con una disolución salina equilibrada para el tratamiento del resfriado común y la rinitis aguda.

- 30 Tabla 3: Ajuste de la dosis del propionato de sodio administrado por vía intranasal contra la infección con el virus de la gripe.

Número de ratón	100 mg/kg propionato de Na [Δ Ct]	10 mg/kg propionato de Na [Δ Ct]	1 mg/kg propionato de Na [Δ Ct]	0,1 mg/kg propionato de Na [Δ Ct]	0,01 mg/kg propionato de Na [Δ Ct]
1	0,2248162	0,5122631	0,00903277	0,01483913	0,01898603
2	0,2282335	0,1345269	0,07967126	0,2815218	0,2874926
3	0,02337933	0,1146394	0,01818559	0,3177531	0,05776232
4	0,01681005	0,03546309	0,02787356	0,082389	0,1427489
5			0,086991	0,2101459	0,468696

La hipótesis de trabajo para este efecto adicional es que el propionato de sodio apoya un reajuste de los mecanismos locales de defensa inmunitaria en la mucosa nasal (sistema TLAN) y de este modo facilita la principal eficacia de la

administración de la disolución salina para la regularización del sistema de defensa mucociliar contra los patógenos. Pudo demostrarse que el propionato de sodio administrado por vía intranasal tiene una eficacia protectora contra la infección vírica en ratones a una dosis muy inferior en comparación con la administración sistémica (p. ej., administración por vía oral o intraperitoneal). En principio, el propionato de sodio tiene una eficacia terapéutica contra el virus de la gripe si se administra sistémicamente en dosis muy altas, de aproximadamente 1 g/kg de peso corporal. Esta dosis corresponde a una cantidad diaria de 60 g de propionato de sodio para un paciente, los que en la práctica no es factible. Además, serían de esperar interferencias y alteraciones en las rutas metabólicas regulares como efectos secundarios negativos. De acuerdo con los resultados demostrados anteriormente, una dosis de 1 mg/kg de propionato de sodio es una dosis óptima para el tratamiento previsto. Esta dosis corresponde a una cantidad diaria de 60 mg por ser humano/consumidor/paciente. La solubilidad del propionato de sodio en agua se especifica como de 100 mg/ml. El volumen de dosificación máximo en un accionamiento de la bomba por orificio nasal del sistema 3K es de 140 mg. Teniendo en cuenta la solubilidad, esta cantidad contiene 14 mg de propionato de sodio que serán administrados en un accionamiento de la bomba. En conclusión, se necesitan dos accionamientos de la bomba por orificio nasal para administrar 28 mg y si se usan los dos orificios nasales, es posible alcanzar la dosis que es importante para el efecto adicional del propionato de sodio.

4.2.3 Mecanismo de acción

El sistema mucociliar en las fosas nasales es la primera línea de defensa contra patógenos como virus o bacterias que acceden al cuerpo humano a través de las vías respiratorias. El requisito previo principal y obligatorio para una funcionalidad eficaz de este mecanismo de defensa es un ambiente húmedo para la mucosa.

La segunda línea de defensa contra la invasión de patógenos es el sistema inmunitario local específico en la mucosa respiratoria que es parte del sistema linfático general (tejido linfático asociado a la mucosa; TLAM) y se especifica como TLAN (tejido linfático asociado a la nasofaringe).

En caso de una invasión de patógenos, puede producirse la migración de múltiples células inmunocompetentes y la importancia y la funcionalidad de este mecanismo de defensa celular aumenta. Hasta ahora, no existen regímenes de tratamiento eficientes que apoyen este sistema inmunitario local en la mucosa respiratoria sin generar efectos secundarios sistémicos no deseados. Por consiguiente la presente invención proporciona nuevos medios y métodos para modular e inducir el sistema inmunitario local específico en la mucosa respiratoria nasal hacia una respuesta de células Th1 por la administración por vía transmucosa de AGCC, particularmente la administración por vía intranasal de ácido propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4.3 Experimento 3: Determinación de la eficacia dependiendo del momento del tratamiento

4.3.1 Material y métodos

Se usaron el material y los métodos del experimento 1, como se describen en la sección 4.1.1 anterior.

4.3.2 Resultado

Como se muestra en la figura 6 y la tabla 4 a continuación, el propionato de sodio puede administrarse antes de la infección, el día de la infección o el día después de la infección con el virus de la gripe con eficacia similar. El tratamiento con propionato de sodio i. n. (100 mg/kg) un día después de la infección con el virus de la gripe (día +1) es todavía tan eficaz para controlar el virus como un tratamiento el día de la infección (día 0).

Tabla 4: Momento del tratamiento contra la infección con el virus de la gripe.

Número de ratón	Disolución salina Día +1 [gripe/ β -actina]	Propionato de Na Día +1 [gripe/ β -actina]	Propionato de Na Día 0 [gripe/ β -actina]
1	0,316	0,277	0,244
2	0,3	0,312	0,334
3	0,311	0,217	0,303
4	0,357	0,176	0,154

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición farmacéutica que comprende ácido propiónico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con un vehículo adecuado y/o una disolución salina equilibrada, para uso en el tratamiento, la prevención o la atenuación de infecciones víricas, en donde la composición farmacéutica ha de administrarse por vía intranasal a un sujeto.
- 10 **2.** La composición para uso según la reivindicación 1, en donde la infección vírica está causada por un virus seleccionado del grupo compuesto por el virus de la gripe, el virus respiratorio sincicial, el metapneumovirus (MPV), el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus vaccinia, el virus de la viruela, el virus del dengue, el virus de Coxsackie, el virus de la hepatitis A, el virus de la polio, el rinovirus, el virus del herpes simple del tipo 1, el virus del herpes simple del tipo 2, el virus de la varicela-zóster, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus humano, el virus del herpes humano, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus de la fiebre amarilla, el virus del dengue, el virus del Nilo occidental, el virus del sarampión, el virus de las paperas, el virus paragripal, el metapneumovirus humano, el virus del papiloma humano, el virus de la rabia, el virus de la rubeola, el bocavirus humano y el parvovirus B19.
- 15 **3.** La composición para uso según la reivindicación 2, en donde la infección vírica está causada por un virus de la gripe.
- 4.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la composición ha de administrarse al sujeto que ha de tratarse antes de, el día de la infección vírica o uno o más días después de la misma, para reducir eficazmente el título del virus en el sujeto tratado.
- 20 **5.** La composición para uso según la reivindicación 1, en donde la composición se proporciona en un dispositivo de administración adecuado.
- 6.** La composición para uso según la reivindicación 5, en donde el dispositivo de administración es un dispositivo insuflador nasal.
- 25 **7.** La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la disolución salina equilibrada es la disolución de Locke-Ringer.

**Carga vírica del virus de la gripe en los pulmones
(relación de cantidad)**

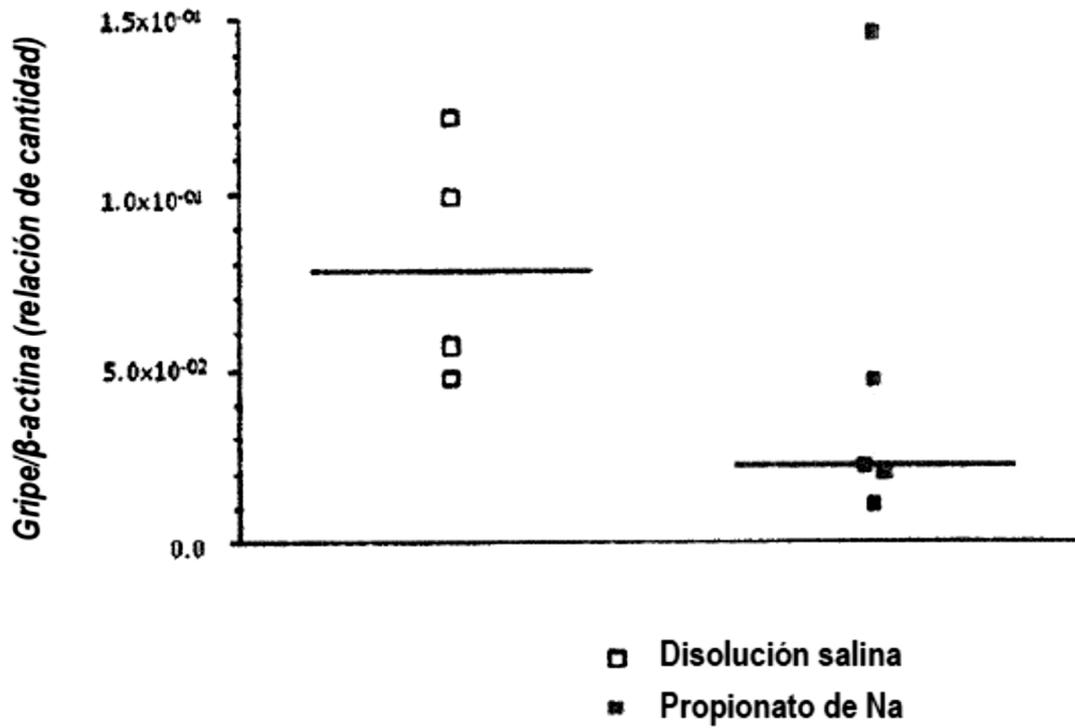


FIGURA 1

Concentraciones de ARNm de MPV en los pulmones (relación Cq)

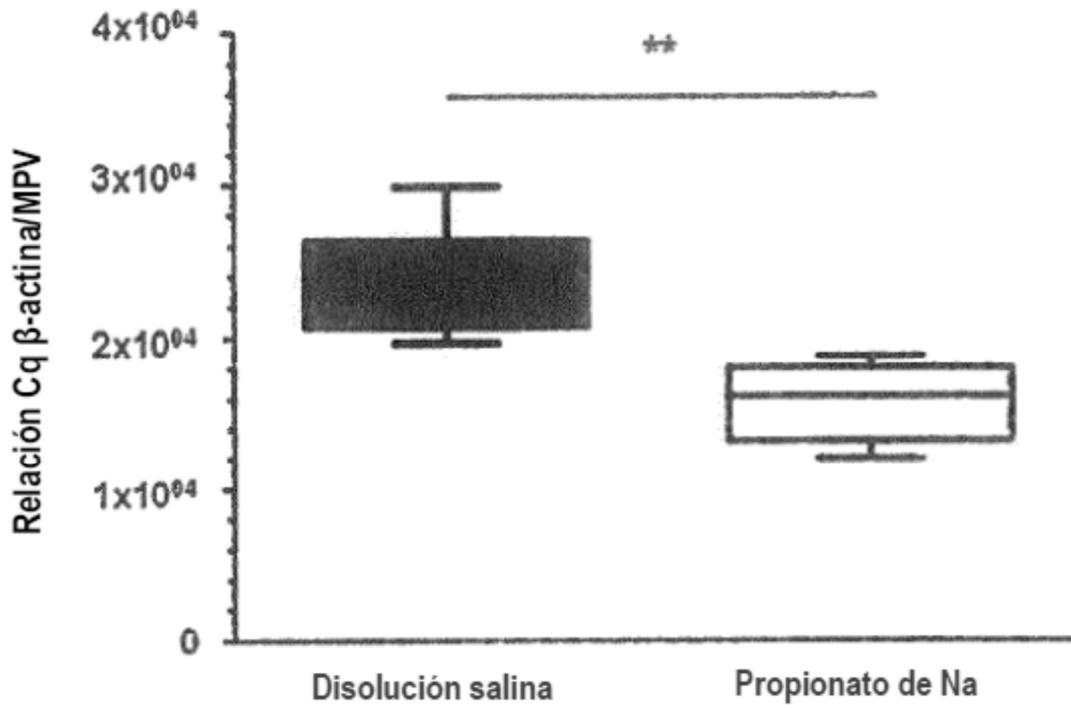


FIGURA 2

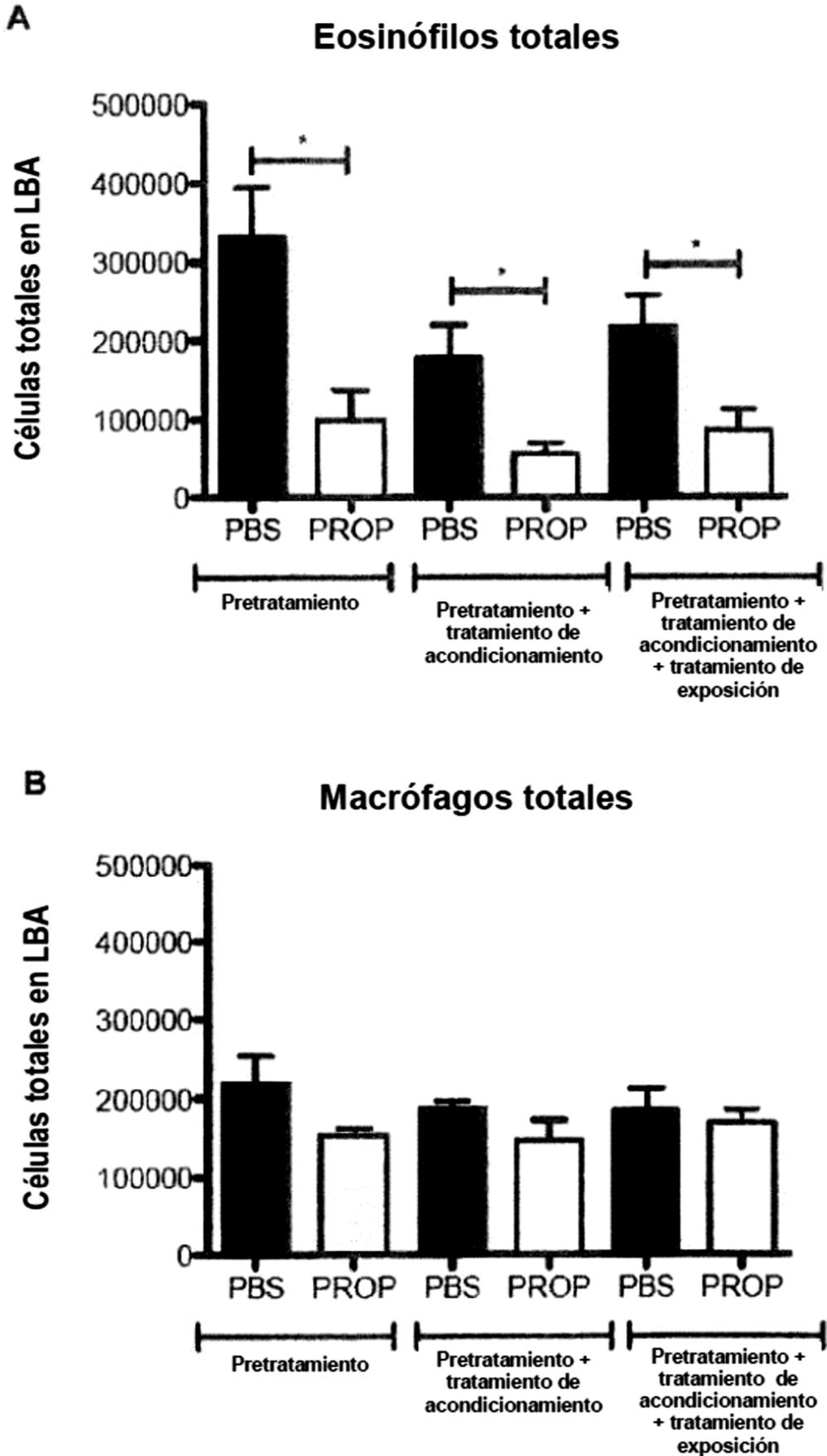


FIGURA 3A+B

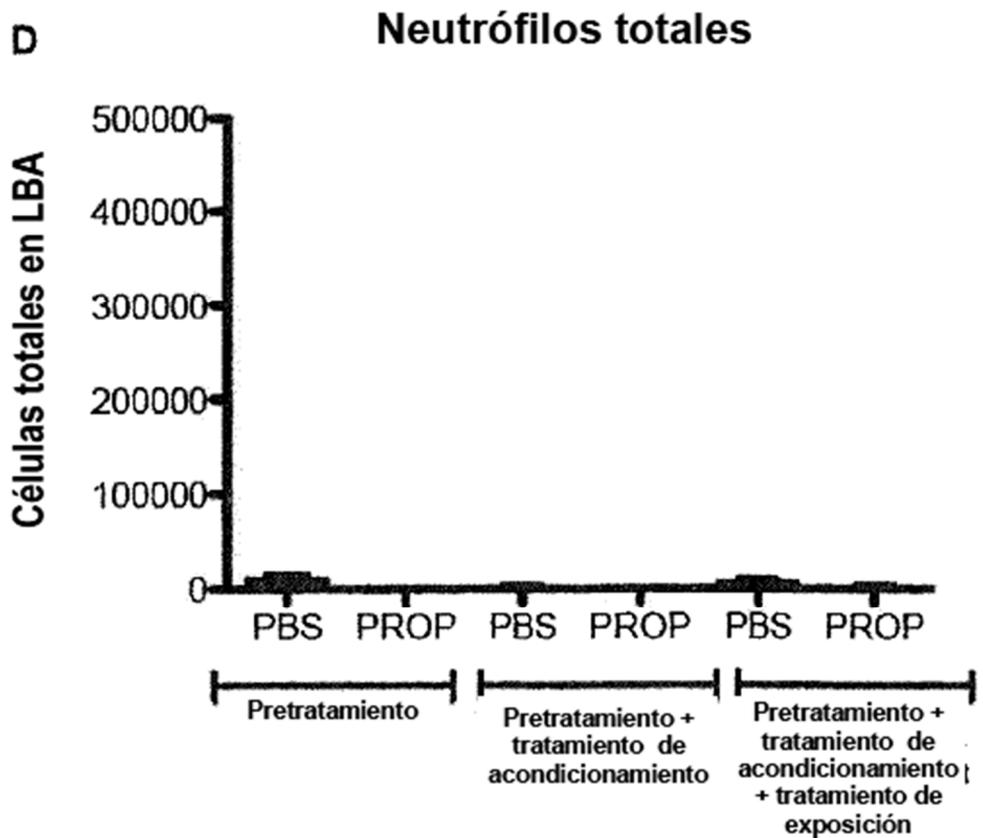
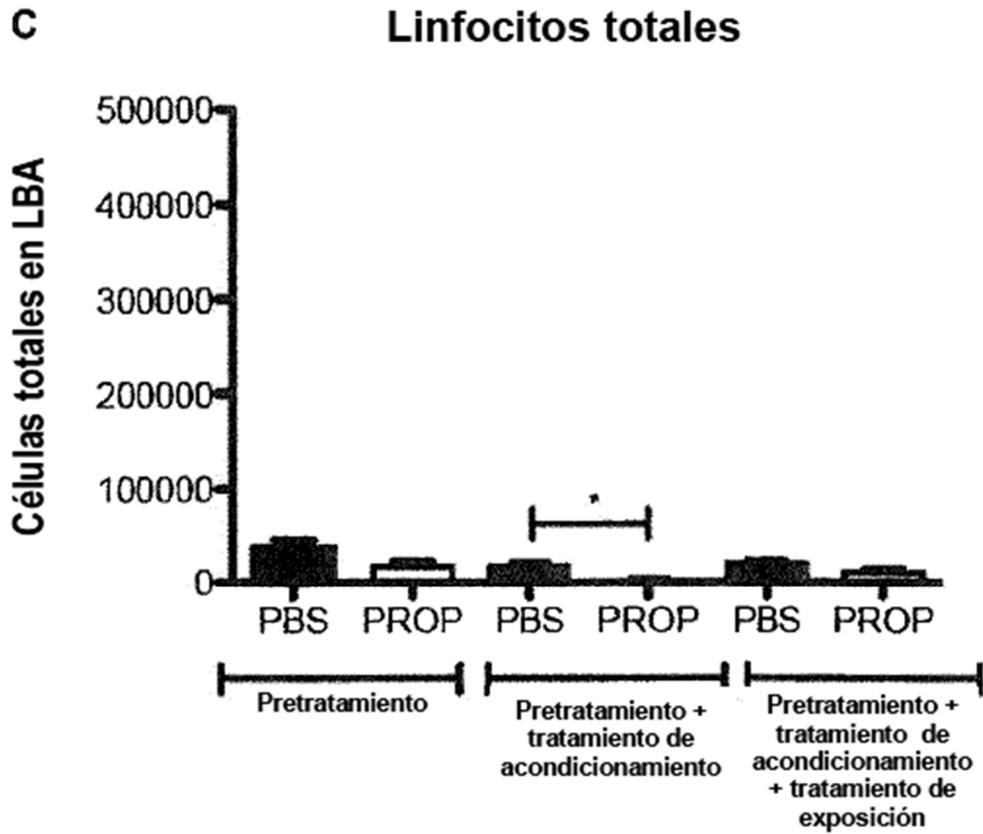


FIGURA 3C+D

Eficacia de propionato de sodio sobre el título del virus de la gripe

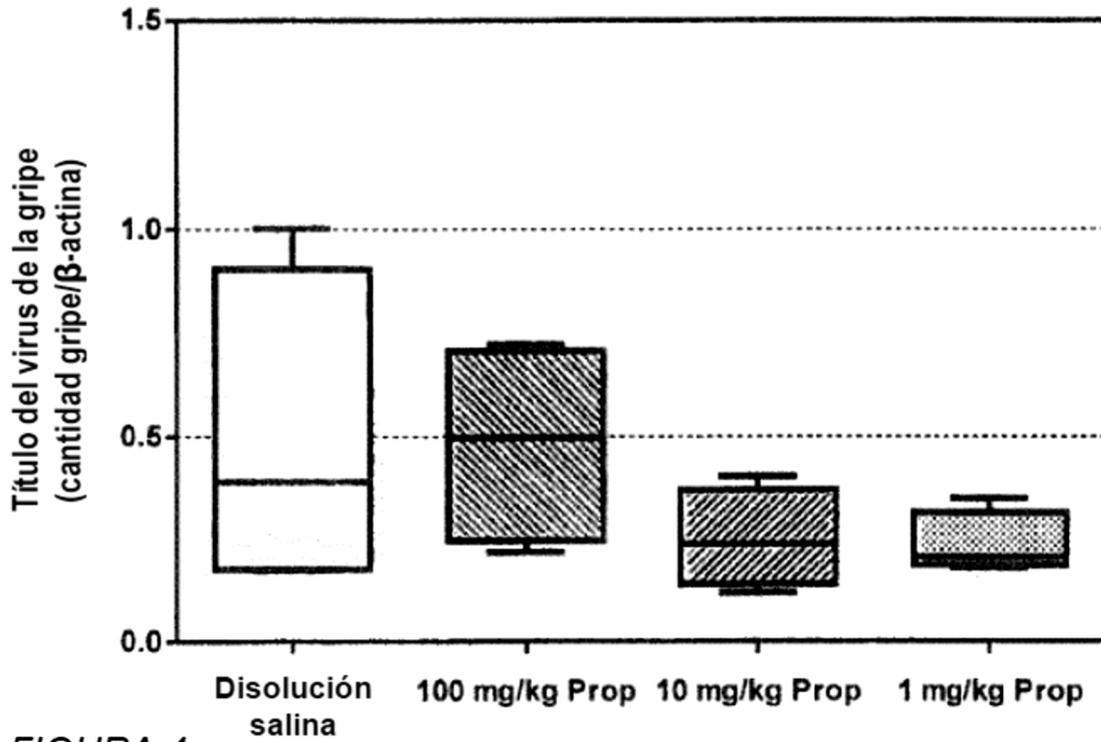


FIGURA 4

Ajuste de la dosis eficaz de propionato de sodio

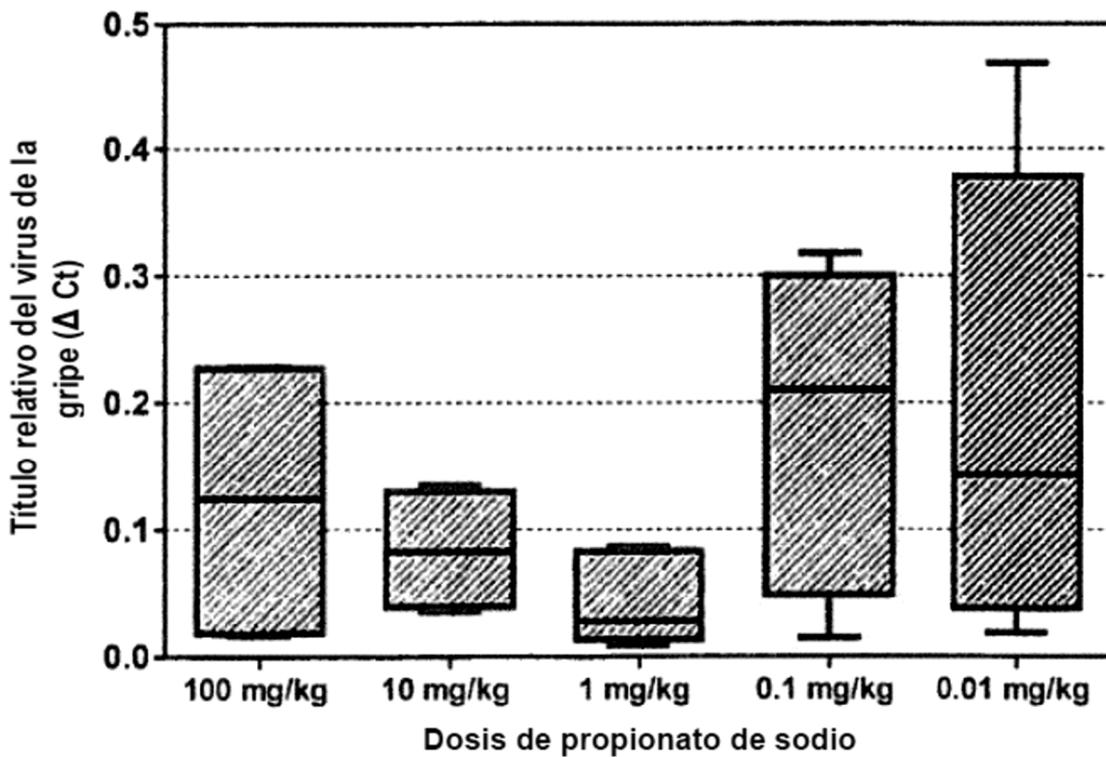


FIGURA 5

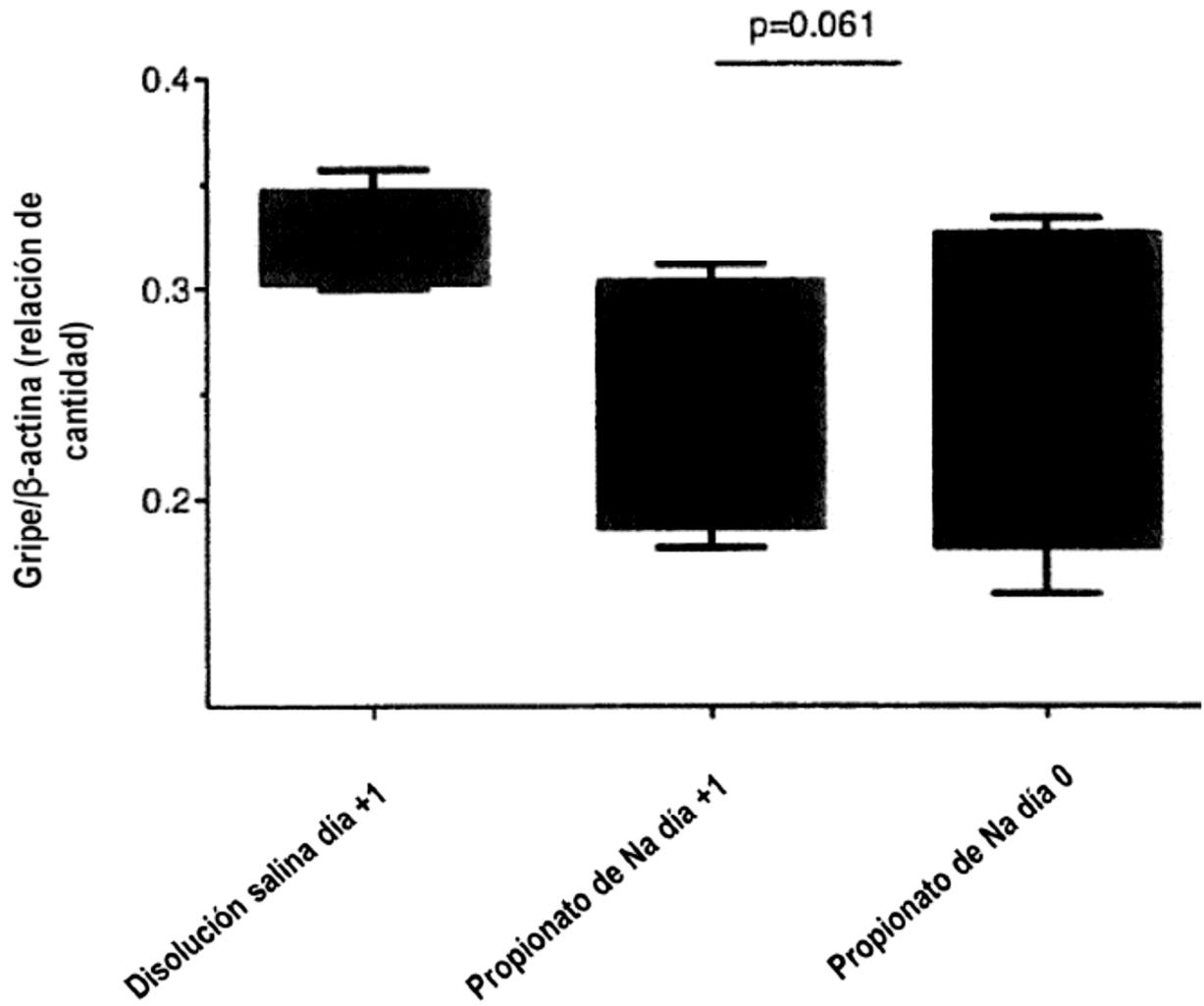


FIGURA 6