

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 881**

21 Número de solicitud: 201831018

51 Int. Cl.:

A61K 33/20 (2006.01)

A61P 33/06 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

19.10.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

20.04.2020

71 Solicitantes:

MEDALAB RESEARCH S.L. (100.0%)

C/ Aralar nº 46

12579 Alcoceber (Castellón) ES

72 Inventor/es:

VALLADARES MADERO, Elena

54 Título: **Procedimiento para el tratamiento de infecciones de plasmodium resistentes a los medicamentos y producto utilizado**

57 Resumen:

Procedimiento para el tratamiento de infecciones de plasmodium resistentes a los medicamentos y producto utilizado.

La invención se refiere al uso de un gas producido por sales iónicas reactivas como principio activo en el tratamiento de infecciones de Plasmodium resistentes a los medicamentos. De forma más concreta dicho principio activo es el dióxido de cloro disuelto en agua, incluyendo como precursor o excipiente el clorito sódico (NaClO₂), tanto si es activado a través de los ácidos estomacales como otros ácidos, para lograr la formación de dióxido de cloro como principio activo, obteniéndose un producto que no genera residuos tóxicos propios al descomponerse en sal y oxígeno.

ES 2 754 881 A1

DESCRIPCIÓN

PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE PLASMODIUM RESISTENTES A LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTO UTILIZADO

5

OBJETO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a un procedimiento que ha sido especialmente concebido para llevar a cabo el tratamiento de infecciones de plasmodium resistentes a los medicamentos.

La invención afecta igualmente al principio activo utilizado en el procedimiento.

15

El objeto de la invención es, además de proporcionar un procedimiento sumamente efectivo en el tratamiento de las infecciones anteriormente comentadas, el producto utilizado como fármaco no genere residuos tóxicos propios al descomponerse en sal y oxígeno.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25 La malaria afecta a más de 200 millones de personas, y más de un millón de muertes al año están asociadas con la malaria sólo en el continente africano.

En las áreas endémicas, se encuentra de manera habitual la presencia de infecciones sobre todo en cercanías de humedales.

30

La malaria es conocida como la infección del parásito del género Plasmodium. La literatura médica diferencia entra al menos cuatro especies, *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* y *P. ovale*, en el caso de las infecciones que conciernen a los humanos.

La malaria es transmitida habitualmente a los humanos por la picadura de los mosquitos del tipo Anopheles. Después de la picadura de mosquito, el parásito logra invadir células del hígado donde se multiplica y a continuación logra invadir los hematíes de la sangre.

5 Tras un período de incubación, de 8 a 14 días, se podrán apreciar síntomas que consisten en escalofríos, fiebre, dolores musculares, dolor de cabeza, anemia y aumento de tamaño del bazo. Este período de incubación puede prolongarse durante muchas semanas según el tipo y las condiciones, siendo bastante insidioso. Los eritrocitos afectados de la sangre se destruyen con la infección.

10

La farmacología clásica utiliza quinina, cloroquina, primaquina, o amodiaquina, como métodos principales para combatir esta infección parasitaria. Sin embargo, con el tiempo se ha podido descubrir que se han desarrollado cepas de Plasmodium resistentes a los medicamentos utilizados hasta el momento y, en algunos casos, las cepas resultan ser
15 resistentes a muchos o a todos los agentes terapéuticos actuales, ya que la resistencia a estos nuevos agentes también se desarrolla rápidamente.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

20

La presente invención consiste en un método novedoso para tratar una infección por Plasmodium tanto si es resistente a fármacos antipalúdicos como si no a través de un gas disuelto en agua como principal agente activo, donde a través del mecanismo de acción como oxidante no se pueden crear resistencias.

25

De forma más concreta, se ha podido comprobar como el gas del clorito sódico acidificado (NaClO_2), que es una sal de pH 13 farmacéuticamente aceptable, cuando se administra en conjunción con agua, es útil en el tratamiento de individuos que padecen infecciones por Plasmodium, tanto si son resistentes a los fármacos conocidos como si no.

30

Experimentalmente se ha podido comprobar que administrar cantidades de estas sales acidificadas son farmacéuticamente aceptables, puesto que el gas de dióxido de cloro que es el ingrediente activo de las mismas, se diluye de manera excelente en el agua sin hidrolizar como sería el caso del hipoclorito. Se ha podido apreciar en tratamientos con
35 voluntarios que una concentración de 150 a 400 mg/ml de dióxido de cloro disuelto en 500

ml de agua y aplicado de forma oral de tres a seis veces al día en el espacio de unas pocas horas, es un método eficaz para tratar una infección de plasmodium resistente a los medicamentos.

5

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

El dióxido de cloro, el compuesto de esta invención, es bien conocido para la descontaminación y limpieza de aguas y también como antiséptico. Sin embargo, no forma parte de estar comprendido como estado de la técnica en lo que se refiere a producto farmacéutico, al no figurar como principio activo en ningún listado oficial farmacéutico hasta el momento.

El dióxido de cloro está ampliamente disponible debido a su uso industrial y puede prepararse fácilmente por los expertos habituales en la técnica de preparación de desinfectantes.

Cuando se selecciona el compuesto para la administración conjunta con cloroquina para la profilaxis de la malaria resistente a los medicamentos, se ha podido observar la eficacia del dióxido de cloro en el tratamiento.

El compuesto de esta invención es útil tanto en forma de sales base como en forma de gas activado logrado a través de la adición de un ácido y disuelto en agua. Las sales de clorito de sodio son simplemente una forma más conveniente de transporte y uso y, en la práctica, son la sustancia base de sal para la fabricación y el uso de la solución de dióxido de cloro. La expresión "sales iónicas reactivas farmacéuticamente aceptables" se aplica a cualquier adición de ácido orgánico o inorgánico no tóxico de los compuestos de base a la sal.

El uso más importante contemplado para la presente invención es su uso en el tratamiento de infecciones de Plasmodium por especies tales como *vivax*, *malariae*, *ovale* y *falciparum*, pero también infecciones de malaria de cepas de *P. falciparum* que logran ser resistentes a fármacos en humanos. El término "malaria resistente a los medicamentos" significa una infección palúdica, particularmente de malaria que resulta de la infección por *P. falciparum*

en humanos, que sustancialmente no responde al tratamiento o la profilaxis con agentes terapéuticos y profilácticos existentes tales como quinina, cloroquina, amodiaquina, primaquina u otros.

- 5 Los agentes antipalúdicos usados en la terapia de combinación o profilaxis de esta invención incluyen cualquier agente terapéutico o profiláctico usado en el tratamiento o profilaxis de infecciones de malaria, sean o no resistentes a fármacos.

La vía de administración preferida es la administración oral. Para la administración oral, el
10 compuesto puede formularse en preparaciones líquidas tales como cápsulas, píldoras, tabletas, trociscos, pastillas, fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo de gelatina de cubierta dura o blanda ordinaria que contiene, por ejemplo, bicarbonato, glucosa, fructosa, galactosa o maltosa, y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa,
15 fructosa, galactosa o maltosa, y almidón de maíz. Los excipientes adecuados para usar en formas de dosificación líquidas orales incluyen diluyentes tales como el agua u otros emulsionantes farmacéuticamente aceptables como la vaselina, glicerina, carbómeros, u otros agentes emulsionantes o coadyuvantes farmacéuticos. Se incluye el uso de aceites que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención, como son los de
20 origen petrolífero, animal, vegetal o sintético; por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina, glicerina y aceite mineral.

Las composiciones parenterales de esta invención contendrán típicamente de
25 aproximadamente 0,05% a 1,5% en peso del ingrediente activo en solución. Los conservantes y tampones también pueden usarse ventajosamente. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el lugar de la infección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico. La cantidad de tensioactivo en dichas formulaciones varía de aproximadamente 3 a 15% en peso.

30 Las composiciones farmacéuticas de dióxido de cloro están ampliamente disponibles y pueden usarse en la práctica de esta invención. Las formas de dosificación comúnmente disponibles contienen de 25 a 250 mg y deben administrarse a un paciente humano de 1 a 3 o de 4 a 8 veces al día, según se requiera. Dichas formas de dosificación y frecuencia de

administración son adecuadas para su uso en la práctica del método de esta invención. Las composiciones farmacéuticas de agentes antipalúdicos tales como cloroquina también están ampliamente disponibles y pueden usarse de manera adicional si fuera necesario en la práctica del método de esta invención. Las formas de dosificación combinadas, también se contemplan específicamente para uso en los métodos de esta invención.

El modo de acción biológico está basado en la sensibilidad del Plasmodium ante todos los procesos oxidativos. El dióxido de cloro es selectivo por pH y libera al disociarse en sangre una gran cantidad de oxígeno molecular. Se calcula que por cada mililitro de dióxido de cloro se liberan aproximadamente 433 millones de moléculas de oxígeno por cada hematíe.

Es bien sabido que las diferentes variaciones de Plasmodium son sensibles al oxígeno, hecho que dificulta su investigación en vivo en el laboratorio y en las placas Petri comunes en los ensayos. Sin embargo, es este mismo hecho que permite la efectividad del tratamiento cuando los hematíes infectados por el parásito Plasmodium están oxidados por su pH ácido.

Como el dióxido de cloro contiene dos componentes oxidantes, tanto por parte del oxígeno como por la parte del cloro, el parásito es oxidado e inutilizado de manera rápida y contundente.

Esta forma de actuar sin envenenar imposibilita resistencia por parte de Plasmodium, ya que en la industria se utiliza el dióxido de cloro desde hace 100 años sin haber causado resistencia alguna por su mecanismo de acción.

A diferencia de otros oxidantes, el dióxido de cloro es selectivo por pH y ataca principalmente células con mayor acidez, como son las células afectadas por el parásito cargadas de residuos metabólicos ácidos del mismo.

Al mismo tiempo oxidan los tioles y los fenoles presentes en el cuerpo que representan una base esencial para la proliferación del *falciparum*.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden ser efectivos para:

- Malaria
- *P. falciparum*
- *P. vivax*
- *P. berghei*
- 5 ■ *P. brasilianum*
- Toxoplasmosis
- *T. gondii*
- Tripanosomiasis
- *T. B. gambiense*
- 10 ■ *T. B. rhodesiense*
- *T. B. brucei*
- *T. B. conglense*
- *T. B. Vivas*
- *T. cruzi*
- 15 ■ *T. musculi*
- *L. major*
- *L. braziliensis*
- *L. donovani*
- Amebiasis
- 20 ■ Meningitis amebiana primaria
- Encefalitis y encefalitis acanthamoeba crónica
- *A. culbertsoni*
- Giardiasis
- *G. intestinalis*
- 25 ■ Babesiosis
- *B. bovis*
- *B. bigemina*

30

EJEMPLO DE REALIZACIÓN PRÁCTICA DE LA INVENCIÓN

El siguiente ejemplo pretende ilustrar, pero no limitar de ninguna manera las composiciones útiles en los métodos de esta invención.

En un grupo de 3 voluntarios afectados de malaria en Madagascar se pudo observar una remisión del 100% tras 2 días de tratamiento.

5 Una niña de 9 años fue ingresada con 41°C de fiebre a punto de convulsionar, tras darle una dosificación de 100 miligramos se ha podido observar una remisión completa de los síntomas tras 5 horas. Al día siguiente, la niña se comportaba completamente normal y era capaz de jugar con otros niños de su edad.

10 Las otras dos personas, un hombre y una mujer, recibieron una dosis alta de 450 miligramos durante 2 días y se pudo observar una remisión completa tanto en el test bioquímico como en el microscópico.

En tal sentido, los preparados se obtuvieron de la manera habitual, mientras que los test indicaron la remisión de los Parásitos el día siguiente.

REIVINDICACIONES

- 1^a.- Procedimiento para el tratamiento de infecciones de Plasmodium, caracterizado porque consiste en el tratamiento de la infección a través de dióxido de cloro disuelto en agua como principal agente activo.
- 2^a.- Procedimiento para el tratamiento de infecciones de Plasmodium, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el tratamiento se lleva a cabo por vía oral.
- 3^a.- Procedimiento para el tratamiento de infecciones de Plasmodium, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el tratamiento se lleva a cabo de forma rectal.
- 4^a.- Procedimiento para el tratamiento de infecciones de Plasmodium, según reivindicación 1^a, caracterizado porque el tratamiento se lleva a cabo de forma parenteral.
- 5^a.- Procedimiento para el tratamiento de infecciones de Plasmodium, según reivindicación 4^a, caracterizado porque en el caso de tratarse de un tratamiento de forma parenteral, el principio activo participa entre el 0,05% y el 1,5% del ingrediente activo en solución.
- 6^a.- Procedimiento para el tratamiento de infecciones de Plasmodium, según reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque para la obtención del dióxido de cloro se emplea clorito sódico (NaClO_2), que es activado a través de los ácidos estomacales o bien a través de otros ácidos.
- 7^a.- Producto para el tratamiento de infecciones de Plasmodium, caracterizado porque consiste en un medicamento en el que participa como excipiente principal el clorito sódico (NaClO_2).
- 8^a.- Producto para el tratamiento de infecciones de Plasmodium, según reivindicación 6^a, caracterizado porque la forma galénica es una forma acuosa, preferiblemente una solución o suspensión.



- ②① N.º solicitud: 201831018
②② Fecha de presentación de la solicitud: 19.10.2018
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K33/20** (2006.01)
A61P33/06 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2018185346 A1 (SCHWEIZER ZENTRUM FUER WSS FORSCHUNG INNOVATION UND ENTWICKLUNG) 11/10/2018, páginas 1 - 7; ejemplo 5	1, 2 y 4-8
X	FREYE E. et al. ATC Malachlorite® for treatment of patients with acute <i>Plasmodium falciparum</i> infection: A pilot study incorporating 500 patients in the rural area of Cameroon. GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, 02/2018, Vol. 2, Nº 2, Páginas 6-17, todo el documento	1, 2 y 4-8
X	LÁZARO L. A. El MMS o la Solución Mineral Milagrosa. DSalud, 09/2010, Nº 130, 09/2010 [en línea][recuperado el 16/01/2019]. Recuperado de Internet <URL: https://www.dsalud.com/reportaje/el-mms-o-la-solucion-mineral-milagrosa/ >, todo el documento	1, 2 y 4-8
X	LEE HESSELINK, T. On The Mechanisms Of Toxicity Of Chlorine Oxides Against Malarial Parasites - An Overview. 06/09/2007 [en línea][recuperado el 11/01/2019]. Recuperado de Internet <URL: http://bioredox.mysite.com/CLOXhtml/CLOXilus.htm >, todo el documento	1, 2 y 4-8

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☐ para todas las reivindicaciones

☒ para las reivindicaciones nº: 1, 2 y 4-8

Fecha de realización del informe
16.01.2019

Examinador
M. Cumbreño Galindo

Página
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS