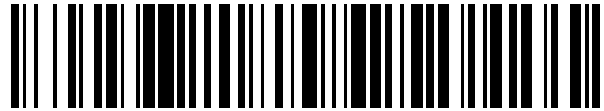


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 864**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/02 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/63 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2014 PCT/RU2014/000420**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14196901**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2014 E 14806838 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 3006020**

54 Título: **Método para tratar enfermedades recurrentes de la piel y la membrana mucosa provocadas por HSV-1 y HSV-2**

30 Prioridad:
07.06.2013 RU 2013127035

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.03.2021

73 Titular/es:
TETS, VIKTOR VENIAMINOVICH (50.0%)
Ul. Lensoveta, 27-95
St. Petersburg 196066, RU y
TETS, GEORGY VIKTOROVICH (50.0%)

72 Inventor/es:
TETS, VIKTOR VENIAMINOVICH;
TETS, GEORGY VIKTOROVICH y
KRUTIKOV, VIKTOR IOSIFOVICH

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 808 864 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

Método para tratar enfermedades recurrentes de la piel y la membrana mucosa provocadas por HSV-1 y HSV-2

Campo técnico

5 La invención se refiere a la medicina y concretamente a métodos para el tratamiento de formas recurrentes de enfermedades relacionadas con la familia de los herpesvirus.

Antecedentes de la técnica

10 El tratamiento de las enfermedades virales constituye un problema extremadamente grave para la medicina moderna. La mayoría de las infecciones virales son o bien inmunes a la terapia antiviral o muy difíciles de tratar debido a la baja efectividad de las preparaciones existentes así como a la rápida variabilidad de los agentes causantes, lo que conduce a la aparición de formas resistentes de los mismos.

Un método conocido para el tratamiento de enfermedades provocadas por herpesvirus consiste en utilizar una composición farmacéutica que contiene una sustancia conocida – el triyoduro de 1,3-dietilbenzimidazol – como un principio activo, ver el documento de patente RU 2420281 C2.

15 En la práctica, este método surte muy poco efecto, la mayoría de las cepas de los herpesvirus son resistentes al componente activo contenido en la composición utilizada en el método, que no es una sustancia antiviral específica.

20 Otro método conocido para prevenir y tratar una infección crónica y frecuentemente recurrente por herpesvirus utiliza preparaciones antivirales y correctores del sistema inmune; durante el período de remisión, se utiliza un dipéptido gamma-D-glutamil-L-triptófano sintético por vía intranasal en la cantidad de 50-100 µg al día durante 7-10 días y, durante el período de exacerbación, se utiliza un dipéptido gamma-D-glutamil-L-triptófano sintético por vía intranasal en la cantidad de 100 µg al día durante 10 días junto con una terapia antiviral usando una preparación de Valaciclovir en la cantidad de 500 mg por vía oral, un comprimido dos veces al día durante 5-10 días, y también usando una preparación de Penciclovir de uso tópico – aplicándola en las zonas afectadas 3-4 veces al día durante 5-7 días, ver el documento de patente RU 2373951 C1.

25 Los solicitantes del método mencionado anteriormente piensan que ayuda a acortar el período agudo y a prolongar el período de remisión de la infección por herpesvirus gracias a la normalización de la cantidad de células T cooperadoras, células T supresoras, células NK (asesinas naturales, por sus siglas en inglés) y proporciones relativas de las mismas, así como al incremento de la formación de interferón gamma endógeno.

30 Puesto que la actividad antiviral del Valaciclovir es baja debido a la resistencia desarrollada por los herpesvirus hacia esta preparación, el método es poco efectivo y su efecto proviene exclusivamente de factores inespecíficos, a saber, su acción estimulante sobre el sistema inmune.

35 Lo anterior se aplica también al método para el tratamiento de infecciones provocadas por HSV-1 y HSV-2, CMV, EBV, que se basa en la administración de una preparación antiviral y de interferón Alfa-2 humano recombinante; la preparación antiviral se incorpora como Valaciclovir en la cantidad de 500 mg por vía oral, un comprimido dos veces al día durante 5-10 días, y el interferón Alfa-2 humano se administra en la cantidad de 3 ml UI diluyéndolo en 5 a 10 ml de solución salina e inyectando en cada fosa nasal tres gotas dos veces al día durante 10 días y posteriormente dos gotas durante 10 días y una gota durante 10 días, ver el documento de patente RU 2391981 C2.

40 Otro método conocido para el tratamiento de las infecciones por herpesvirus comprende realizar una autohemoterapia mayor (MAHT) en la dosificación de 3-9 mg/ml en un volumen de administración única de 200-240 ml hasta que aparezcan los síntomas de exacerbación, tras lo cual se administran adicionalmente preparaciones antivirales mientras se continúa con la MAHT, ver el documento de patente RU 2178669 C1.

La efectividad de este método se determina principalmente por la efectividad de las preparaciones antivirales; en cuanto a la ozonoterapia, no está demostrada su contribución en la efectividad del tratamiento de las enfermedades por herpesvirus. Cabe destacar también que dicho tratamiento de la sangre es bastante inseguro y puede provocar una serie de efectos secundarios graves y severos.

45 Otro método conocido para el tratamiento de una infección crónica recurrente por herpesvirus, por medio de la administración de preparaciones antivirales junto con correctores del sistema inmune y preparaciones tópicas, se caracteriza por que la preparación antiviral se incorpora como Valtrex en la cantidad de un comprimido de 500 mg dos veces al día durante 5-10 días, el corrector del sistema inmune se incorpora como Polioxidonio en la cantidad de 6 mg una vez al día cada dos días en forma de 10 inyecciones intramusculares, y el inductor de interferón se incorpora como Neovir en la cantidad de 2.0 ml inyectados por vía intramuscular una vez al día cada dos días y como Derinat, que se utiliza por vía tópica para aplicaciones como solución al 0.25% tres veces al día durante 20 minutos durante 5 días; tras completar el ciclo del tratamiento de la recaída se prescribe un ciclo de Cicloferón en la cantidad de 2.0 ml inyectados por vía intramuscular los días 1-, 2-, 4-, 6-, 8-, 11-, 14-, 17-, 20- y 23-, junto con Aciclovir en la cantidad de 400 mg dos veces al día durante 10 días, vitaminas del grupo B – Berocca en la cantidad de un comprimido una vez

al día durante 1 mes, tras lo cual se utiliza Alpisartin en la cantidad de dos comprimidos dos veces al día durante 10 días, seguido de una pausa de 10 días, y después se repite el tratamiento con Alpisarin en la cantidad de dos comprimidos dos veces al día durante 10 días, combinándolo con un bioestimulante – bálsamo de Moskoviya en la cantidad de 35 gotas tres veces al día durante un mes, ver el documento de patente RU 2197969 C1.

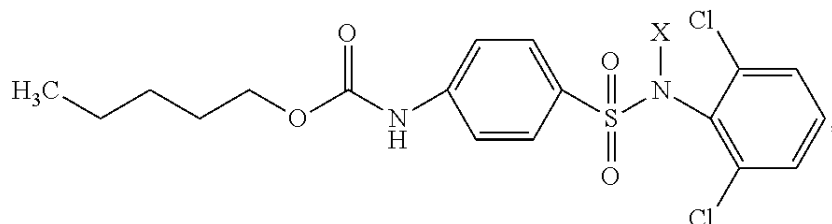
5 Este método es muy complicado e involucra numerosas preparaciones médicas y otras sustancias no medicinales, así como inyecciones y aplicaciones.

Cada componente utilizado en el método tiene sus propias contraindicaciones y efectos secundarios, y no se ha estudiado suficientemente el uso de estos componentes en una combinación compleja. La baja efectividad de este método se debe principalmente a la baja efectividad de las preparaciones antivirales específicas Valtrex y Aciclovir.

10 Aunque existen numerosos métodos descritos como efectivos para el tratamiento de enfermedades provocadas por herpesvirus, la reducción del número de recaídas sólo ha sido posible hasta ahora por medio de la aplicación de métodos de tratamiento que utilizan fórmulas enterales de preparaciones antiherpéticas existentes, sobre todo Aciclovir [Rooney JF, Straus SE, Mannix ML, Wohlenberg CR, Alling DW, Dumois JA, Notkins AL, "Oral acyclovir to suppress frequently recurrent herpes labialis. A double blind, placebo-controlled trial". Ann Intern. Med. 1993; 118: 268-272].

Sin embargo, dicho tratamiento lleva mucho tiempo y, lo que es más importante, la administración enteral de dichas preparaciones a menudo conduce a efectos secundarios y complicaciones graves.

20 Otro método conocido utiliza fórmulas parenterales de preparaciones, concretamente, un método conocido para el tratamiento de enfermedades de la piel y la membrana mucosa provocadas por HSV-1 y HSV-2 implica la aplicación en una zona afectada de una crema o pomada que contiene sal de (2,6-diclorofenil)amida del ácido carbopentoxisulfanílico de fórmula general:



Este método se describe en el documento de patente RU 2452490 C1, página 5: "la sustancia inventiva puede estar contenida en pomadas, cremas u otras formas que se pueden aplicar en la piel y en la membrana mucosa..."

25 Este método se ha escogido como prototipo de la presente invención. La aplicación de este método no provoca tales efectos secundarios graves como con los métodos de tratamiento que utilizan fórmulas enterales de preparaciones.

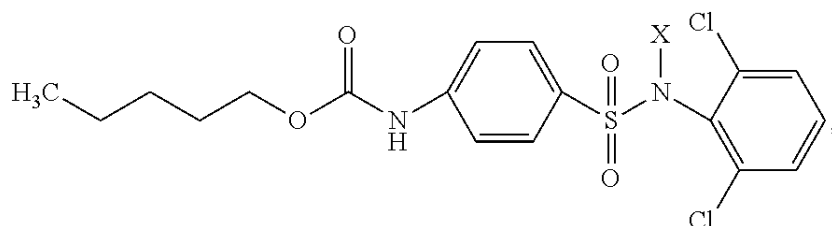
Sin embargo, el documento de patente RU 2452490 C1 describe un tratamiento de enfermedades provocadas por herpesvirus que incluye un solo ciclo.

30 La desventaja de este método prototipo, descrito en el documento de patente RU 2452490 C1, consiste en que no proporciona ningún tratamiento efectivo para las formas recurrentes de enfermedades.

Compendio de la invención

Es un objeto de la presente invención incrementar la efectividad del tratamiento de las formas recurrentes de enfermedades de la piel y la membrana mucosa provocadas por HSV-1 y HSV-2 por medio de la sustancia descrita en el documento de patente RU 2452490 C1.

35 Conforme a la invención, en el método para el tratamiento de enfermedades recurrentes de la piel y las membranas mucosas provocadas por HSV-1 y HSV-2, al aplicar una preparación en una zona afectada, dicha preparación incluye una base que contiene 0.5% o 1% de un principio activo, a saber, una sal de (2,6-diclorofenil)amida del ácido carbopentoxisulfanílico de fórmula general:

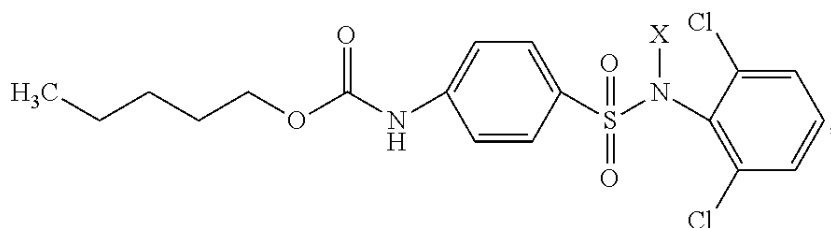


40

donde X es Na, K, NH₄

la preparación se aplica dos veces al día durante 3-5 días y, si aparecieran los pródomos, se lleva a cabo un segundo ciclo de tratamiento, en el que se aplica la preparación 1-2 veces al día durante 2-3 días. La base que contiene el principio activo puede estar en forma de una crema, una pomada, un gel, una suspensión, supositorios, un parche o una película.

El solicitante no ha encontrado ninguna fuente de información que contenga datos sobre las características de la invención, a saber, la segunda aplicación de la preparación en la zona afectada, incluyendo dicha preparación una base que contiene el principio activo – sal de (2,6-diclorofenil)amida del ácido carbopentoxisulfánico de fórmula general:



lo que permite concluir que el método inventivo se ajusta al criterio de patentabilidad “Novedad” (N).

Es un hecho conocido que, durante una recaída, se puede aplicar la terapia antiviral contra el herpes como un segundo ciclo de la misma preparación antiviral, pero al aplicar los métodos conocidos dicho tratamiento demuestra que tiene poco efecto, no solo debido a la aparición de formas resistentes del virus tras el primer ciclo de tratamiento, sino también porque los métodos conocidos aseguran la inhibición de los virus solo en las células epiteliales y no ejercen efecto los virus en las neuronas, donde los virus persisten incluso tras múltiples aplicaciones. Sin embargo, los estudios medicobiológicos, realizados por el departamento de microbiología, virología e inmunología de la Universidad Médica Estatal Pavlov de San Petesburgo han demostrado que la aplicación de las características del método reivindicado da como resultado la inhibición de los virus no solo de las células epiteliales, sino que, sorprendentemente, tras un segundo ciclo de tratamiento, los virus también se inhiben en las neuronas. Por lo tanto, concretamente, tras el segundo ciclo de terapia se consigue un resultado técnico importante, que consiste en la inhibición de los virus en las neuronas y, consecuentemente, un tratamiento efectivo, a menudo radical, de las formas recurrentes de las enfermedades o al menos una prolongación significativa del período de remisión (normalmente multiplicada varias veces). Cabe destacar que la inhibición de los herpesvirus que persisten en las células nerviosas sólo tiene lugar durante los segundos ciclos que implican la administración del principio activo conforme al método inventivo, mientras que otros métodos que implican segundos ciclos de aplicación de otras preparaciones antivirales en la piel y en la membrana mucosa no afecta significativamente en ningún caso los virus en las células nerviosas.

Aunque se conoce bien el tratamiento de diversas enfermedades que utiliza segundos ciclos, no existe ninguna fuente que contenga datos sobre la inhibición de virus que persisten en el tejido nervioso tras el segundo ciclo de tratamiento, lo que, en opinión del solicitante, permite concluir que el método reivindicado se ajusta al criterio de patentabilidad “Actividad Inventiva” (AI).

Breve descripción de las figuras

La invención se explica con más detalle por medio de una descripción detallada de los ejemplos de sus realizaciones, sin referencia a ninguna figura.

Realización preferida

La aplicación del método reivindicado se explica adicionalmente mediante los ejemplos proporcionados a continuación.

Ejemplo Nº 1. Tratamiento de una recaída por herpes.

La progresión clínica de una forma recurrente de la infección por HSV-1 o HSV-2 se caracteriza por diversas propiedades - antigüedad de la enfermedad, duración de las recaídas, localización de las erupciones herpéticas, zona dañada, reacción de los ganglios linfáticos regionales, la suma de una segunda infección y la efectividad de la terapia antiviral realizada previamente; sin embargo, el criterio clave es la frecuencia de las recaídas. La forma leve de la infección – hasta 4 recaídas al año, media – 5-7 recaídas al año, grave – 8 o más recaídas al año. Las preparaciones tópicas existentes pueden reducir la intensidad y duración de una recaída, pero no tienen ningún efecto sobre la frecuencia de las recaídas.

Para el estudio se eligieron 5 pacientes con la forma intermedia de la enfermedad (5-7 recaídas al año) y 5 pacientes con la forma grave (8 o más recaídas al año). Todos los pacientes tenían muchos años de experiencia con el

5 tratamiento con Aciclovir en forma de crema o comprimidos. Las preparaciones utilizadas anteriormente no redujeron el número de recaídas en ninguno de los pacientes. El estudio no incluyó pacientes con más de un 25% de casos de síntomas prodrómicos “falsos” o con elementos posteriores no progresivos de daños (que se detuvieron durante el estadio de pápula). Durante cada recaída, todos los pacientes se aplicaron en la zona afectada una crema a base de lanolina que contenía 0.5% del principio activo – sal sódica de (2,6-diclorofenil)amida del ácido carbopentoxisulfanílico – dos veces al día por la mañana y por la noche. La duración del tratamiento fue de 4-5 días.

El síndrome de dolor desapareció después de 24-48 horas. Durante el mismo periodo disminuyó la inflamación y se interrumpió la aparición de nuevas erupciones. Después de 36-72 horas comenzó el proceso de cicatrización y epitelización. No se observó ningún caso de forma resistente al tratamiento.

10 Durante la observación, se dieron instrucciones a todos los pacientes de utilizar la crema en cuanto aparecieran los primeros pródromos (sensaciones de dolor) que se manifiestan antes de las primeras erupciones.

El segundo ciclo de tratamiento duró 2-3 días, no apareció ninguna erupción y las sensaciones desagradables desaparecieron en 24 horas. Dos pacientes utilizaron otro segundo ciclo cuando aparecieron las erupciones. La duración del tratamiento fue de 3 días.

15 En seis pacientes con una forma recurrente de infección herpética se observó un cambio inesperado del curso de la infección. La infección crónica perdió su naturaleza recurrente – durante un periodo de observación prolongado (2 años) no se observaron signos de recaída; para otros pacientes, la duración de la remisión incrementó significativamente, con un promedio de 1 año y 5.5 meses.

Ejemplo Nº 2. Tratamiento de una forma extensa de herpes.

20 Se llevaron a cabo estudios en 12 pacientes con una forma extensa del herpesvirus caracterizada por la aparición simultánea de varias lesiones focales. Durante una recaída, todos los pacientes se aplicaron en la zona afectada la preparación en forma de una pomada que contenía 1% del principio activo dos veces al día por la mañana y por la noche. La duración del tratamiento fue de 3-4 días.

25 El síndrome de dolor desapareció a las 24-48 horas. Durante el mismo periodo, disminuyó la inflamación y se interrumpió la aparición de nuevas erupciones. A las 36-72 horas comenzó el proceso de cicatrización y epitelización.

Tras detectar signos de una recaída (a los 4-5 meses de media), se llevó a cabo un segundo ciclo de tratamiento durante 2-3 días. Tras 2 años de observación, 5 pacientes no presentaron ninguna recaída, para otros pacientes la duración media de la remisión fue de 14 meses.

Ejemplo Nº 3. Tratamiento de una forma extensa de herpes junto con infección bacteriana secundaria.

30 Se llevaron a cabo estudios en 9 pacientes con forma extensa del herpesvirus caracterizada por la adición de una infección bacteriana secundaria en las zonas de la lesión cutánea. Durante una recaída todos los pacientes se aplicaron en la zona afectada la preparación en forma de una suspensión al 1% que incluía además un agente biocida (documento de patente RU 2422137 C1), dos veces al día por la mañana y por la noche. La duración del tratamiento fue de 5 días.

35 El síndrome de dolor desapareció a las 24-36 horas. Durante el mismo periodo, disminuyó la inflamación y se interrumpió la aparición de nuevas erupciones. Después de 36-72 horas comenzó el proceso de cicatrización y epitelización. No se observó ningún caso de forma resistente al tratamiento.

40 Todos los pacientes desarrollaron signos de una recaída después de 4 meses de media, tras lo cual se llevó a cabo un segundo ciclo de tratamiento durante 5 días. Al finalizarlo, 5 pacientes no presentaron ninguna recaída durante el periodo de observación (2 años), para otros pacientes la duración media de la remisión fue de 15 meses.

Ejemplo Nº 4. Tratamiento de una forma genital de herpes.

Se llevaron a cabo estudios en 16 pacientes con forma genital de herpes (7 hombres y 9 mujeres).

45 El método de tratamiento consistió en que los hombres se aplicaron crema al 0.5% en la zona afectada dos veces al día por la mañana y por la noche, mientras que las mujeres utilizaron supositorios vaginales y crema. La duración del tratamiento fue de 3-4 días.

El síndrome de dolor desapareció a las 24-36 horas. Durante el mismo periodo disminuyó la inflamación y se interrumpió la aparición de nuevas erupciones. No se observó ningún caso de forma resistente al tratamiento.

50 Los signos de una recaída aparecieron a los 4-5 meses de media. Se llevó a cabo un segundo ciclo de tratamiento durante 4 días. Después de eso, 6 hombres no presentaron ningún signo de una recaída durante el periodo de observación (2 años), para un hombre la duración de la remisión fue de 1.5 años. Tras 2 años de observación, dos mujeres no presentaron ninguna recaída, para 7 mujeres la duración media de la remisión fue de 12 meses.

La aplicación del método puede combinar la preparación con inductores del interferón, así como otras preparaciones antiherpéticas y/o agentes antimicrobianos.

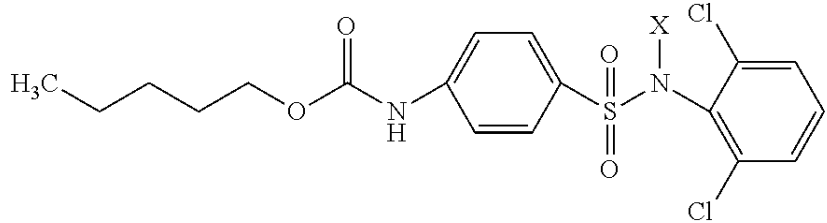
- 5 Por lo tanto, llevar a cabo un segundo ciclo de tratamiento conforme a la presente invención proporciona un aumento considerable de la eficacia de la terapia, incluso hasta el punto de prevenir las recaídas durante un período de observación largo (posiblemente, una completa recuperación), como resultado del efecto de la preparación, tras su reutilización, en los virus que persisten en las células nerviosas, mientras que los segundos ciclos de tratamiento conforme a otros métodos no tienen tal efecto, la efectividad del tratamiento durante segundos ciclos de tratamiento se reduce debido a la aparición de formas resistentes y se suele acortar la duración de la remisión.

Aplicabilidad Industrial

- 10 La invención puede aplicarse mediante materiales y equipos conocidos. En opinión del solicitante, esto permite concluir que la invención se ajusta al criterio de "Aplicabilidad Industrial" (AI).

REIVINDICACIONES

1. Una preparación que incluye una base que contiene 0.5% ó 1% de sal de (2,6-diclorofenil)amida del ácido carbopentoxisulfanílico de fórmula general:



5 en donde X es Na, K ó NH₄,

para uso en el tratamiento de enfermedades recurrentes de la piel y la membrana mucosa provocadas por HSV-1 o HSV-2, en donde la preparación se aplica dos veces al día durante 3-5 días como un primer ciclo y después 1-2 veces al día durante 2-3 días como un segundo ciclo cuando aparecen signos de recaída.

10 2. La preparación para uso conforme a la reivindicación 1, en donde se inhibe el crecimiento de un herpesvirus en las neuronas de un sujeto.

3. La preparación para uso conforme a la reivindicación 1 o a la reivindicación 2, en donde la preparación se selecciona del grupo que consiste en una crema, una pomada, un gel, una suspensión, un supositorio, un parche y una película.