

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2009.02.27	(73) Titular(es): MAGDI EL-HABBAL
(30) Prioridade(s): 2008.03.03 GB 0803948	35 NEW WALK NORTH FERRIBY HUMBERSIDE
(43) Data de publicação do pedido: 2010.12.08	HU14 3AH GB
(45) Data e BPI da concessão: 2014.07.16 203/2014	(72) Inventor(es): MAGDI EL-HABBAL GB
	(74) Mandatário: NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO
	RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **TERAPIA COM UMA COMBINAÇÃO ZN/TRIMETOPRIMA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO FORNECE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO ZINCO E TRIMETOPRIMA, PARTICULARMENTE NUM RÁCIO DE PESO DE CERCA DE 1:3 A CERCA DE 1:7, ASSIM COMO UMA PREPARAÇÃO DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA OU PROLONGADA QUE COMPREENDE TRIMETOPRIMA E ZINCO E UM POLÍMERO BIODEGRADÁVEL FORNECENDO UMA COMPOSIÇÃO CLINICAMENTE ÚTIL QUE POSSUI LIBERTAÇÃO PROLONGADA AO LONGO DE UM PERÍODO DE TEMPO ALARGADO. A SER ACOMPANHADO QUANDO PUBLICADO PELA FIGURA 5 DOS DESENHOS.

RESUMO

"TERAPIA COM UMA COMBINAÇÃO Zn/TRIMETOPRIMA"

A presente invenção fornece uma composição compreendendo zinco e trimetoprima, particularmente num rácio de peso de cerca de 1:3 a cerca de 1:7, assim como uma preparação de libertação controlada ou prolongada que compreende trimetoprima e zinco e um polímero biodegradável fornecendo uma composição clinicamente útil que possui libertação prolongada ao longo de um período de tempo alargado. A ser acompanhado quando publicado pela Figura 5 dos desenhos.

DESCRIÇÃO

"TERAPIA COM UMA COMBINAÇÃO Zn/TRIMETOPRIMA"

Descrição

Infeção viral das vias aéreas superiores é talvez a infeção mais comum em humanos. Uma variedade de agentes estão associados com infeções virais agudas das vias respiratórias (VRTI) incluindo picornavírus (rinovírus, mais tipicamente), coronavírus, vírus sincicial respiratório (VSR), influenza A e B, vírus parainfluenza, e adenovírus. Os síndromes clínicos da VRTI aguda variam de doenças suaves tais como a constipação comum até condições graves, potencialmente fatais, tais como infeção grave de influenza A.

A importância das VRTI é imensa. Existem consideráveis custos associados com VRTI em termos de diminuição da produtividade e tempo perdido de trabalho ou na escola, visitas aos prestadores de cuidados de saúde, e a quantidade de medicamentos prescritos. Dados recentes sugerem que o custo anual total de VRTIs nos Estados Unidos é \$25 mil milhões [Fendrick AM, et al., Value in Health 2001; 4:412]. Aproximadamente 500 milhões de episódios de VRTI ocorrem cada ano nos Estados Unidos representando 84 milhões de visitas aos médicos [*ibid.*]. Outro fator importante contribuindo para o impacto das VRTIs é o uso inadequado de antibióticos. Isto aumenta significativamente o custo de gestão e a prevalência crescente de bactérias resistentes a antibióticos.

Além disso, os possíveis efeitos da próxima pandemia de influenza nos Estados Unidos foram estimados resultar em 89000 a 207000 mortes, 314000 a 734000 hospitalizações, 18 a 42 milhões de tratamentos ambulatoriais, e 20 a 47 milhões de doenças adicionais (Fendrick AM, 2001). Pacientes de alto risco (15% da população) representariam cerca de 84% de todas as mortes. O impacto económico estimado é de US\$ 71,3 a US\$ 166,5 mil milhões, excluindo as interrupções do comércio e sociedade (Meltzer MI, et al., Emerging Infectious Diseases 5: 659-671; 1999).

Atualmente, vacinação é aplicada para impedir tais pandemias e efetuar economia de custos. Um consumo de 60% é necessário para ser economicamente viável. Isto não é facilmente alcançado e pode não ser possível dentro do tempo necessário para a eficácia da vacina, especialmente se duas doses da vacina são necessárias.

Portanto, existe uma necessidade de um tratamento que é eficaz quando uma doença viral ataca, que é facilmente administrado, atua rapidamente e termina a doença num curto período de tempo.

Zinco tem sido usado para tratar a constipação comum (Turner R B, et al., Clin Infect Dis 2000, 31: 1202-1208). Zinco afeta a replicação viral quando presente num indivíduo a uma concentração de 0,05 mMolar, mas acredita-se ser eficaz se dado apenas até 24 horas depois do início da doença (George A. Eby. Handbook for Curing the Common Cold, George Eby Research, Austin, Texas USA, 1994, 9-24).

Trimetoprima é um potente inibidor metabólico da di-hidrofolato redutase bacteriana e um agente antibacteriano

altamente ativo contra estirpes resistentes a outros antibióticos frequentemente utilizadas como antibióticos β -lactâmicos (M. Fresta, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 40 (12) 1996, 2865). Trimetoprima é um derivado de pirimidina que competitivamente inibe a produção de di-hidrofolato redutase que bloqueia a síntese de timidina, essencial para a formação de DNA, e em atividade provoca alteração na membrana celular. Portanto, a trimetoprima é um candidato para perturbar a ligação viral à parede celular por endocitose. Acredita-se que derivados de pirimidina e pirimidinil inibem a transmissão viral (E De Clercq, *Nature Reviews*, December 2006, Vol 5, 1015-1025).

Complexos metálicos de trimetoprima com íons metálicos de cobre, cádmio e zinco foram relatados exibir atividade antibacteriana (B. Simó et al., *Journal of Inorganic Biochemistry*, 81 (2000), 275-283). Preparações antibacterianas compreendendo um grande número de agentes incluindo, entre outros, trimetoprima têm sido propostas (ver por exemplo, Patente dos EUA Nos. 6,91.1,525 e 6,518,252, Publicação do Pedido de Patente dos EUA Nos. 2004/0071757 e 20040071.757), mas nenhuma divulga especificamente uma combinação trimetoprima-zinco.

Vírus respiratórios são vírus de RNA que replicam nos ribossomas onde os aminoácidos são apresentados durante o processo de replicação. Inibição de tal processo dificultaria a replicação viral. Perturbar a função do DNA de uma forma subclínica teria um impacto no vírus mas não na célula humana. Tal abordagem iria prevenir a replicação viral e superaria o potencial desenvolvimento de estirpes mutantes que podem ser mais difíceis de tratar (ver E De Clercq, 2006, relatando que tal terapia combinada pode ser

necessária com os seus potenciais efeitos secundários e custos).

Até à data, nenhuma tal terapia combinada foi relatada.

Um tratamento administrado de forma simples, prontamente disponível e pouco dispendioso para uma infeção viral, particularmente uma infeção viral respiratória, que conduz a recuperação total ou mesmo parcial dentro de um curto espaço de tempo seria inestimável, não apenas para recuperar a saúde do paciente, mas também para evitar o aumento da probabilidade de infeções oportunistas.

Portanto, num primeiro aspeto da invenção é fornecida uma composição antiviral compreendendo zinco e trimetoprima, em que o rácio de peso de zinco para trimetoprima é de 1:3 a 1:7.

Foi surpreendentemente descoberto que uma composição antiviral compreendendo zinco e trimetoprima é altamente eficaz tanto no tratamento de infeção viral moderada como grave das vias respiratórias, reduzindo a morbilidade e mortalidade, e demonstrou ser eficaz quando administrada em qualquer momento durante o processo da doença, encurtando a duração da doença. Esta combinação de zinco e trimetoprima é prometedora para a prevenção de infeções de influenza pandémicas e as suas consequências devastadoras, e para reduzir os encargos económicos das epidemias.

As composições inventivas de zinco e trimetoprima são surpreendentemente eficazes contra vários tipos diferentes de infeção viral, por exemplo, uma infeção viral aguda do trato respiratório incluindo um picornavírus como

rinovírus, um coronavírus, vírus sincicial respiratório, um vírus influenza, como por exemplo, vírus influenza A e B, um vírus parainfluenza, adenovírus ou uma infecção viral de um ou mais entre o coração, os músculos, o fígado e a pele. Será evidente para os peritos na arte que existem vários locais de atividade alvo in vivo. Por exemplo, em adição ao sistema respiratório superior ou inferior as vias respiratórias e os pulmões, a abordagem inventiva também pode ser aplicada a infecções virais de outros órgãos como o coração, músculos, fígado e pele. A composição inventiva é eficaz em culminar na eliminação de influenza e seus subtipos e/ou encurtar a duração da doença.

Preferencialmente o indivíduo é um humano ou animal mamífero, mais preferencialmente humano. A composição tem um efeito antiviral num indivíduo in vivo.

Numa forma de realização específica, a composição compreende entre cerca de 0,1 e 200 mg de zinco e entre cerca de 50 mg e cerca de 1000 mg de trimetoprima. A composição pode incluir diferentes quantidades de zinco e trimetoprima, dependendo da indicação clínica e a quantidade da composição a ser administrada ao indivíduo em necessidade, mantendo o rácio do peso de zinco e trimetoprima entre cerca de 1:3 e cerca de 1:7.

Por exemplo, a composição de zinco e trimetoprima pode compreender um rácio de peso de cerca de 0,1-5 mg de zinco : cerca de 0,5-28 mg de trimetoprima, ou 18 mg de zinco : 82 mg de trimetoprima, ou 72 mg de zinco : 328 mg de trimetoprima, ou 150 mg de zinco : 650 mg de trimetoprima, ou 0,18 mg de zinco : 1 mg de trimetoprima, ou cerca 16-200

mg de zinco : cerca de 50-1000 mg trimetoprima, 15 ou cerca de 0,1-200 mg de zinco : cerca 50-1000 mg de trimetoprima.

Por exemplo, a composição de zinco e trimetoprima pode compreender cerca de 0,1-5 mg de zinco e cerca de 0,5-28 mg de trimetoprima, ou 18 mg de zinco e 82 mg de trimetoprima, ou 72 mg de zinco e 328 mg de trimetoprima, ou 150 mg de zinco e 650 mg de trimetoprima, ou 0,18 mg de zinco e 1 mg de trimetoprima, ou cerca de 16-200 mg de zinco e cerca de 50-1000mg de trimetoprima, ou cerca de 0,1-200 mg de zinco e cerca de 50-1000 mg de trimetoprima.

Por exemplo, zinco em quantidades entre 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 22,5 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg e 250 mg e trimetoprima em quantidades de entre 1 mg, 5mg, 10 mg, 25 mg, 80 mg, 160 mg, 100 mg, 200 mg, 500 mg e 1000 mg, pode ser administrado a um indivíduo duas vezes por dia durante 2 a 5 dias. Os rácios de concentração de zinco/trimetoprima acima podem ser variados para se adequarem a todas as idades (recém-nascidos, crianças, adultos e idosos), incluindo um indivíduo imunocomprometido.

Noutra forma de realização, a composição pode adicionalmente incluir um ou mais de: um adjuvante, um tampão, um excipiente, um agente portador, uma matriz, um ligante, um material de revestimento, um analgésico, uma vitamina, um adoçante, um aromatizante, um veículo de libertação prolongada e um agente terapêutico adicional.

A composição pode ser administrada ao indivíduo oralmente ou por injeção e pode ser combinada com qualquer um ou uma combinação de: um polímero de libertação do fármaco, matriz, grânulo, microcápsula, ou outro veículo sólido de

libertação do fármaco; pequenas drageias ou mini-comprimidos de libertação temporizada do fármaco; veículo de entrega de droga sólido compactado; ligante de libertação controlada; drageia multi-camadas ou outra forma de dosagem de várias camadas ou multi-componentes. Será evidente para os peritos na arte que a administração oral da composição antiviral pode ser opcionalmente através de uma forma com revestimento entérico.

A composição pode adicionalmente incluir um ou mais agentes terapêuticos ativos contra o mesmo estado de doença. Quando a composição inventiva é usada em combinação com um segundo agente terapêutico ativo contra o mesmo estado de doença, estes podem convenientemente ser administrados sozinhos ou em combinação, numa única ou múltiplas doses, sequencialmente ou simultaneamente, pela mesma via de administração ou por uma via diferente.

Comprimidos podem conter o princípio ativo numa mistura com excipientes farmacologicamente aceitáveis não-tóxicos que são apropriados para a fabricação de comprimidos. Estes excipientes podem ser por exemplo, diluentes inertes, tais como o carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, por exemplo amido de milho ou ácido algínico; agentes ligantes, por exemplo, amido, gelatina ou goma arábica; e agentes de lubrificação, por exemplo estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco.

Os comprimidos podem ser não-revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e deste modo proporcionar uma ação controlada por um longo período.

Por exemplo, um material de retardação de tempo como monoestearato de gliceril ou diestearato de gliceril pode ser empregue. Também podem ser revestidos por técnicas descritas nas Patentes dos EUA Nos. 4,356,108; 4,166,452; e 4,265,874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para libertação controlada.

Formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas duras de gelatina onde o princípio ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino, ou como cápsulas moles de gelatina, em que o princípio ativo é misturado com água ou um meio de óleo, por exemplo óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

A composição pode ser formulada como um fluido injetável, um fármaco de libertação prolongada, um aerossol, um aerossol, um gel, uma drageia, uma cápsula, uma pastilha, colutório, uma gota nasal, um colírio, um xarope, um comprimido solúvel, um comprimido com revestimento entérico, uma aplicação dérmica ou um penso transdérmico.

Administração das composições de mistura zinco/trimetoprima de acordo com a invenção pode ser através de várias vias de administração, por exemplo, via oral, retal, nasal, pulmonar, tópica (incluindo bucal e sublingual) ou dérmica, transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal e parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica).

Para uso tópico, nebulizadores, cremes, pomadas, geleias, géis, inalantes, pensos dérmicos, implantes, soluções de suspensões, etc., que contêm os compostos da presente

invenção são contemplados. Para efeitos desta aplicação, aplicações tópicas incluirão elixires bucais e colutórios.

A composição pode compreender um sal farmacologicamente aceitável de um ou mais de: zinco, trimetoprima, e uma mistura de zinco e trimetoprima.

Sais farmacologicamente aceitáveis da composição de zinco e trimetoprima podem incluir enantiómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, e combinações dos mesmos. Pró-fármacos de zinco ou trimetoprima também são contemplados.

A invenção também abrange derivados baseados em misturas de zinco e trimetoprima.

Nas composições inventivas, o termo "sal farmacologicamente aceitável" destina-se a indicar os sais que não são prejudiciais para o paciente. Tais sais incluem sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis, sais metálicos farmacologicamente aceitáveis, sais de amónia e amónia alquilada, sais de ácidos inorgânicos e de ácidos orgânicos. Outros exemplos de sais de adição de ácidos orgânicos ou inorgânicos farmacologicamente aceitáveis incluem os sais farmacologicamente aceitáveis listados em J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2.

As composições de mistura de zinco/trimetoprima de acordo com a invenção podem ser formuladas com agentes portadores ou diluentes farmacologicamente aceitáveis assim como quaisquer outros adjuvantes e excipientes conhecidos de acordo com técnicas convencionais tais como aquelas divulgadas em Remington: The Science and Practice of

Pharmacy, 19th. Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

A composição pode incluir adicionalmente um sistema tamponizante, conservante(s), agente(s) de tonicidade, agente(s) quelante(s), estabilizadores e tensioativos, que é conhecido do perito. Para conveniência é feita referência a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, 2000.

De acordo com a abordagem inventiva, o zinco e a trimetoprima podem ser combinados *in vitro* e administrados ao indivíduo posteriormente. As composições inventivas podem ser preparadas misturando zinco e trimetoprima para fornecer uma mistura antes da administração a um indivíduo em necessidade. O zinco e a trimetoprima podem ser micronizados antes de os combinar ou depois de os combinar. Alternativamente, o zinco e a trimetoprima podem ser administrados separadamente e sequencialmente ao indivíduo em qualquer momento durante o tratamento (tais como o que está a ser administrado seguido do outro que está a ser administrado).

A invenção também abrange complexos de zinco e trimetoprima.

Igualmente e alternativamente, as composições inventivas podem incluir um complexo de zinco e trimetoprima em que o complexo pode ser um sal complexo formado por vários tipos de ligação intermolecular entre zinco e trimetoprima.

Por exemplo, um complexo de zinco e trimetoprima na presente invenção é produzido misturando trimetoprima e um

sal de zinco solúvel em água num rácio de peso de cerca de 1:3 a cerca de 1:7, num solvente aquoso, tais como por exemplo água ou soluções aquosas contendo etanol em cerca de 1 a cerca de 10% p/p, que não exerce uma influência negativa sobre a solubilidade de trimetoprima e um sal de zinco solúvel em água, permitindo 1 minuto a 1 hora a uma temperatura variando de 4°C a 37°C.

O complexo pode ser um composto (sal complexo, duplo sal, sal e composto orgânico metálico etc.), formado por ligação intermolecular entre zinco e trimetoprima ou uma mistura dos dois na qual existem outras formas de associação. Trimetoprima e/ou zinco que não formam um complexo pode(m) estar presente(s).

O pH de uma solução aquosa resultante das presentes composições pode ser controlado de modo a que a bioatividade de trimetoprima e zinco não seja afetada, e pode ser ajustado para ser pH fracamente ácido, neutro ou fracamente alcalino.

O sal de zinco pode ser um ou mais de: $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnSO_4$, $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$, $ZnO_6H_{10}C_4 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$, e $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$, ou um derivado dos mesmos.

O sal de zinco pode compreender um ou mais de: sulfato de zinco, acetato de zinco e gluconato de zinco.

Sais de zinco solúveis em água podem incluir sais de zinco e ácidos inorgânicos, sais de zinco e ácidos orgânicos. Ácidos inorgânicos podem incluir por exemplo ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ou ácido nítrico. Ácidos

orgânicos por exemplo podem incluir ácidos carboxílicos alifáticos, ou ácidos aromáticos.

A composição pode compreender uma ou mais das Estruturas 1-14, como apresentado abaixo, ou um derivado das mesmas.

As Estruturas 1 a 14 listados na Tabela 1 abaixo mostram representações estereoquímicas alternativas de como o zinco e a trimetoprima podem ser combinados em uma ou mais composições zinco/trimetoprima da presente invenção. Os compostos podem portanto estar em estados de não-interação e/ou interação estáveis. Zinco pode estar presente na composição associado a diferentes posições da molécula de trimetoprima ou estar ligado às cadeias laterais em qualquer combinação com e sem presença na molécula enovelada, assim como no estado livre entre duas ou mais moléculas do composto de trimetoprima, tal como é exemplificado na Tabela 1 abaixo.

Num segundo aspeto da invenção é fornecido uma composição antiviral compreendendo zinco e trimetoprima no rácio de peso como reivindicado para uso no tratamento de uma infeção viral num indivíduo.

Num terceiro aspeto da invenção é fornecido um uso de uma composição antiviral compreendendo zinco e trimetoprima no rácio de peso como reivindicado para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma infeção viral num indivíduo.

A composição pode ser administrada ao indivíduo uma vez, duas vezes, três vezes ou quatro vezes por dia. Será evidente que a escolha individual de dosagem e frequência

de administração serão baseadas na idade e gravidade da doença e a determinação da dose ideal poderá recorrer aos indícios clínicos, como será do entendimento dos peritos na arte.

A abordagem inventiva também contempla a inclusão numa composição de zinco e trimetoprima de um componente de libertação prolongada. As composições e usos da invenção também podem utilizar quantidades de dosagem terapeuticamente eficazes de zinco e trimetoprima, formuladas numa forma de composição ou dosagem de libertação controlada ou prolongada. Um componente de libertação prolongada seria particularmente eficaz se combinado com o alívio da dor.

Um complexo de libertação controlada de zinco e trimetoprima pode ser produzido, portanto, dispersando um complexo de pó de zinco e trimetoprima combinados num rácio de peso de cerca de 1:3 a cerca de 1:7, numa solução de um polímero biodegradável de acordo com métodos conhecidos dos peritos na arte. Tal preparação de libertação controlada pode ser utilmente preparada como uma suspensão aquosa apropriada para injeção usando um dos agentes dispersantes habitualmente utilizados, tais como o Tween 80[®] por exemplo. Alternativamente, um complexo de libertação controlada pode ser preparado para uso como cápsulas orais, grânulos, pós, suspensões líquidas e semelhantes.

A composição ativa pode ser libertada das composições de libertação controlada e entregue no estômago, lúmen intestinal, sangue ou outro local alvo de atividade no indivíduo a um nível terapêutico controlado durante um período de pelo menos cerca de 6 horas, ou durante um

período de pelo menos 8 horas, pelo menos cerca de 12 horas, ou pelo menos cerca de 18 horas, ou durante um período de cerca de 24 horas ou mais. As composições quer de libertação imediata ou de libertação controlada irão produzir um nível terapêutico da composição zinco/trimetoprima após a administração a um indivíduo numa quantidade desejada de dosagem, p.ex. 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 22,5 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 250 mg de zinco e 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 80 mg, 160 mg, 1.00 mg, 200 mg, 500 mg ou 1000 mg de trimetoprima durante um período de pelo menos cerca de 6 horas, pelo menos cerca de 8 horas, pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 18 horas, ou até 24 horas ou mais.

Numa composição de libertação controlada de acordo com a invenção, 0% a 20% da composição ativa é libertado e entregue dentro de 0 a 2 horas, 20% a 50% do composto ativo é libertado e entregue dentro de cerca de 2 a 12 horas, 50% a 85% do composto ativo é libertado e entregue dentro de cerca de 3 a 20 horas, e mais do que 75% do composto ativo é libertado e entregue dentro de cerca de 5 a 1,8 horas.

A trimetoprima e zinco é consideravelmente solúvel em água e pode ser facilmente micronizada sem reduzir a atividade da combinação trimetoprima e zinco. Se a combinação de trimetoprima e zinco é micronizada para um diâmetro de partícula pequena, a preparação de libertação prolongada pode ser produzida em larga escala com estabilidade assegurada e sem desnaturalizar a trimetoprima no processo, tendo também uma inclusão da trimetoprima e zinco melhorada e uma melhoria nas propriedades de libertação.

Métodos para produzir sistemas de libertação controlada úteis para composições da invenção atual incluem, mas não estão limitados a, cristalização, condensação, micronização, co-cristalização, precipitação, co-precipitação, emulsificação, dispersão, homogeneização de alta pressão, encapsulamento, secagem por pulverização, microencapsulamento, coacervação, separação de fases, evaporação de solvente para produzir microesferas, extrusão e processos de fluidos supercríticos. É feita referência geral a Handbook of Pharmaceutical Controlled Release (Wise, D.L., ed. Marcel Dekker, New York, 2000) e Drug and the Pharmaceutical Sciences vol. 99: Protein Composition and Delivery (MacNally, E.J., ed. Marcel Dekker, New York, 2000).

Uma forma em pó da composição de trimetoprima e zinco é útil para a produção de uma preparação de libertação controlada em grande escala. Por exemplo, um complexo de trimetoprima e zinco pode ser obtido como um pó com um diâmetro de partícula média de menos de cerca de 10 μM .

Onde o complexo é disperso num solvente orgânico contendo um polímero biodegradável, partículas de pequeno diâmetro são muito úteis para obter um rácio aceitável de inclusão do complexo e uma libertação prolongada. Por exemplo, um rácio de inclusão do complexo na preparação de libertação controlada é preferencialmente mais do que cerca de 90%, com um rácio de surto inicial de trimetoprima e zinco preferencialmente menos de cerca de 50%. O conteúdo da composição de trimetoprima e zinco numa preparação de libertação controlada da presente invenção pode ser cerca de 0,1% (p/p) a cerca de 40% (p/p).

O polímero biodegradável pode ser um polímero molecular sendo ligeiramente solúvel ou insolúvel em água, tais como poliésteres alifáticos (por exemplo, homopolímeros, copolímeros ou misturas dos mesmos), ácidos hidroxidicarboxílicos, ácidos hidroxitricarboxílicos, ésteres de ácido poli- α -cianoacrílico, ácidos poliamino tais como ácido poli- γ -benzil-L-glutâmico. O tipo de polimerização pode ser aleatória, em bloco ou enxertada.

Num outro aspeto da invenção, um *kit* é fornecido compreendendo: i) uma composição antiviral como descrito neste documento; ii) um ou mais de um agente portador orgânico hidrofóbico, um solvente orgânico polar, um emoliente, um agente tensioativo; pelo menos um aditivo polimérico selecionado a partir de um agente de libertação retardada, agente bioadesivo, um agente gelificante, um agente filmogénico, um agente de mudança de fase, água e misturas dos mesmos; e opcionalmente, instruções de uso.

A abordagem inventiva fornece portanto um *kit* terapêutico para fornecer uma dose eficaz de um agente antiviral. O *kit* seria aplicável numa variedade de diferentes configurações clínicas e leigas no tratamento de infeções virais de diferentes órgãos como o pulmão, vias respiratórias, coração, fígado, músculos, pele (p.ex., uma infeção de herpes). O *kit* também pode ser adicionado a colírios, gotas nasais e outras composições farmacêuticas habitualmente administradas.

Prevê-se que as exigências especiais para *kits* particulares possam ser fornecidas com concentrações variáveis dos agentes ativos, zinco e trimetoprima de dia para dia para conseguir o efeito máximo sem toxicidade.

Um *kit* variável ou personalizado pode ser preparado para atender a um determinado grupo clínico ou cenário clínico.

Um *kit* poderia opcionalmente compreender diferentes regimes, tais como por exemplo, abranger o curso dia a dia, com concentrações de zinco variáveis, tais como uma elevada concentração no dia 1 do curso e reduzida à medida que o curso decorre.

O *kit* pode ser sob a forma de um recipiente acomodando pelo menos um produto compreendendo zinco e trimetoprima no rácio reivindicado.

A invenção é ilustrada a título de exemplo apenas tendo como referência as figuras seguintes.

Figura 1 - exibe a faixa de idade e sexo de 16 pacientes num estudo de infeção viral respiratória.

Figura 2 - exibe a gama de complicações da gripe em 16 pacientes numa infeção viral respiratória estudada.

Figura 3 - exibe uma curva de dose-resposta para a composição de zinco e trimetoprima (Tri-Z).

Figura 4 - gráfico mostrando a variação da temperatura com regimes de tratamento comparando a composição de zinco e trimetoprima (Tri-Z) com zinco sozinho, trimetoprima sozinha ou vitamina C sozinha, no tratamento de infeções virais do trato respiratório superior.

Figura 5 - gráfico mostrando os dias de doença em relação ao regime de tratamento.

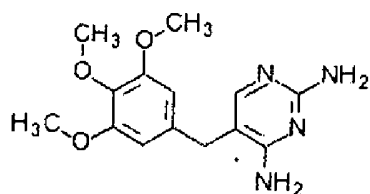
Figura 6 - exhibe a duração da doença de infecção viral em relação ao regime de tratamento.

Figura 7 - exhibe dias de doença antes do início do tratamento com regimes de tratamento diferentes.

Figura 8 - exhibe a variação de idade em relação ao regime de tratamento.

Figura 9 (a) - (f) - exhibe complexos de zinco-trimetoprima exemplares para uso nas composições inventivas.

Trimetoprima (5-(3,4,5-trimetoxibenzil)pirimidina-2,4-diamina ou $C_{14}H_{18}N_4O_3$) possui a seguinte estrutura química:



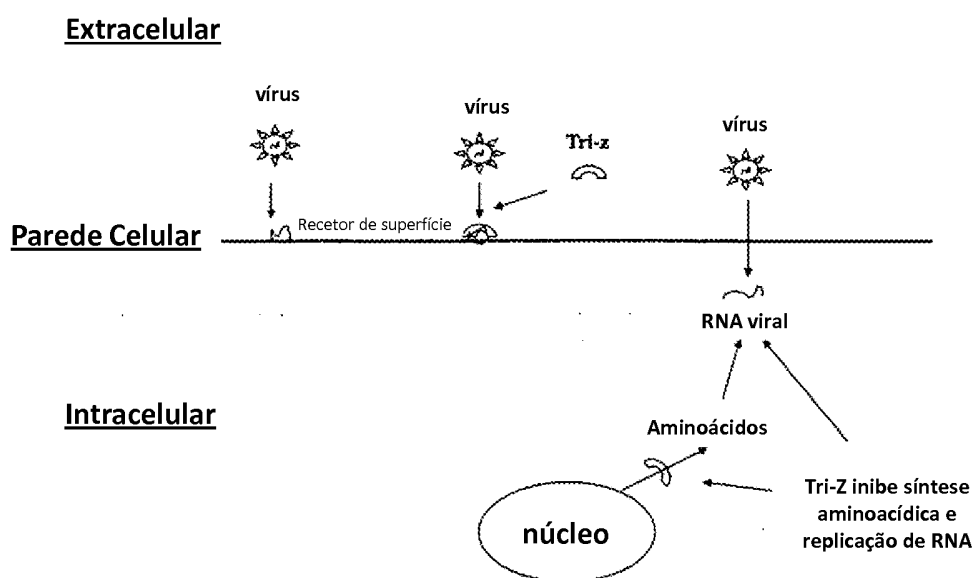
Pensa-se que a composição inventiva atua impedindo a entrada do vírus para o interior da célula e impedindo a sua replicação. Assim, infecção adicional de células é interrompida e recuperação de tecido pode então ocorrer. Pode ser que o efeito de a composição de zinco e trimetoprima seja alcançado e/ou reforçado pela sua apresentação simultânea à célula e ao vírus.

Infeção das células pelo vírus requer adesão ao recetor de superfície celular e internalização. A ligação requer glicoproteína enquanto glicolipídios não são essenciais para este processo. Internalização dos conteúdos dos vírus usa endocitose mediada por clatrina e não mediada por clatrina. Estes processos são essenciais para a infeção viral. Assim que a entrada viral para o interior da célula ocorreu, no entanto, a replicação viral ocorre nos ribossomas. Alteração da estrutura do recetor de glicoproteína de superfície impede entrada viral e infeção das células. Interrupção da síntese de proteínas intracelulares é outro modo de combater o vírus infeccioso, prevenindo ou dificultando a sua replicação.

O inventor propôs que fornecer um inibidor do processo de replicação dos vírus respiratórios (vírus de RNA) resultaria em dificultar a replicação viral, e que perturbar a função de DNA de uma forma subclínica pela composição inventiva de zinco e trimetoprima apresentaria tal impacto sobre o vírus sem afetar a célula. Esta ampla abordagem para evitar a replicação viral supera o potencial do desenvolvimento de estirpes mutantes que podem ser de outra forma mais difíceis de tratar.

O esquema seguinte mostra o mecanismo proposto pelo inventor da ação da composição antiviral da invenção para tratar a infeção viral respiratória. A composição de zinco e trimetoprima (apresentada na figura como Tri-z) atua em vários locais. A presença da composição de zinco/trimetoprima reivindicada na matriz extracelular impede o vírus de se ligar às moléculas de superfície celular impedindo portanto a sua entrada. Se o vírus consegue entrar na célula, inibição da síntese de proteínas

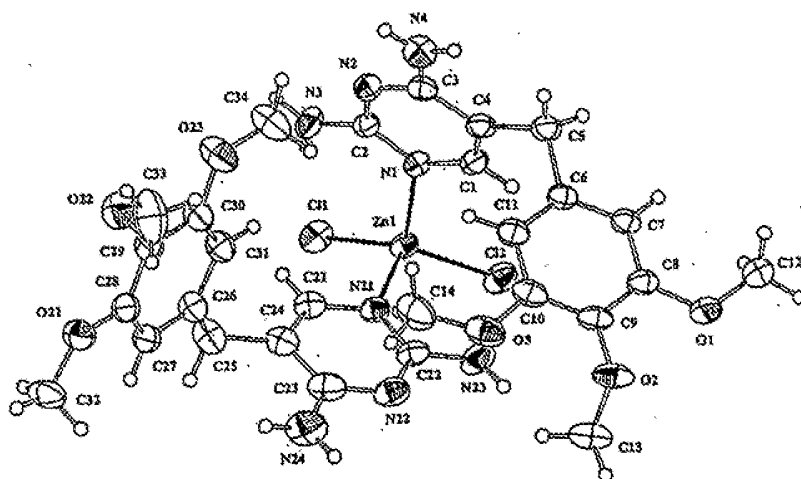
que pode ser essencial para a replicação viral reduziria a sua capacidade para replicar. As mudanças que a composição de combinação de zinco/trimetoprima provoca na membrana celular também impediria o vírus de sair da célula. Assim, a erradicação da infecção pode ocorrer num curto período de tempo.



A trimetoprima tem vários locais de ligação potenciais para íons metálicos. Foram realizados estudos cristalográficos de raios-X para investigar os complexos metálicos de trimetoprima, incluindo zinco, cádmio e cobre e mostraram que tais estruturas têm capacidade antibacteriana contra uma variedade de estirpes bacterianas (ver B. Simó et al., 2000).

Nas composições ativas de zinco/trimetoprima da presente invenção, zinco e trimetoprima podem combinar-se para formar uma mistura numa variedade de maneiras diferentes. As composições inventivas não estão vinculadas a qualquer estrutura em particular.

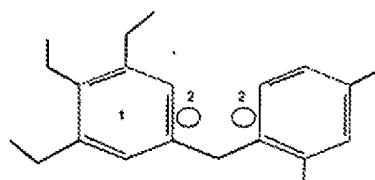
Por exemplo, zinco pode estar ou (i) quimicamente ligado a trimetoprima conforme mostrado na estrutura do complexo zinco/trimetoprima $[\text{Zn}(\text{Trimetoprima})_2\text{Cl}_2]$ obtida a partir de dados cristalográficos de raios-X como um gráfico ZORTEP (ver L. Zoslnai, ZORTEP. A program for the Presentation of Thermal Ellipsoids, University of Heidelberg, Germany, 1997) da estrutura de uma mistura de zinco/trimetoprima.



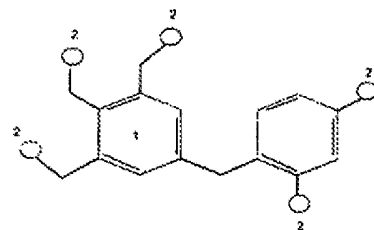
ou (ii) pode estar presente dentro da molécula de trimetoprima. A estrutura putativa mostrada acima é representante de tais complexos de zinco/trimetoprima como são usados na presente abordagem inventiva.

As Estruturas 1 a 14 apresentadas na Tabela 1 abaixo exemplificam representações estereoquímicas alternativas de como o zinco e a trimetoprima podem ser combinados nas composições ativas de zinco/trimetoprima da presente invenção, em que 1 indica a molécula de trimetoprima e 2 indica as possíveis posições do zinco.

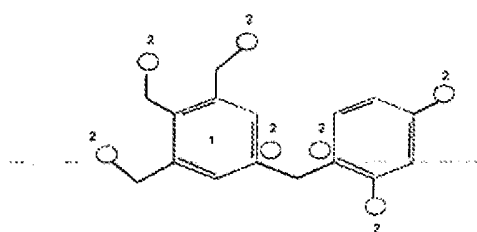
Tabela 1



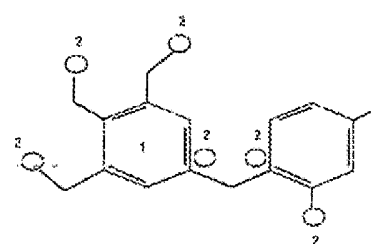
Estrutura 1



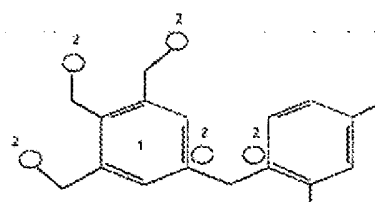
Estrutura 2



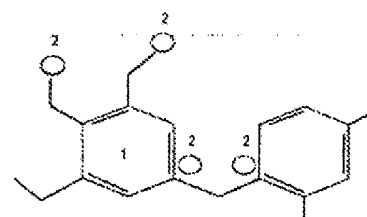
Estrutura 3



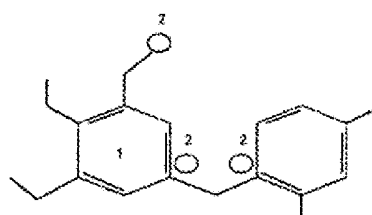
Estrutura 4



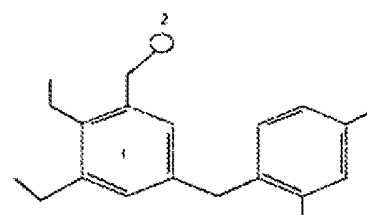
Estrutura 5



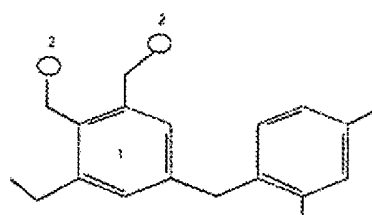
Estrutura 6



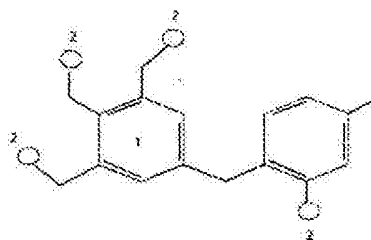
Estrutura 7



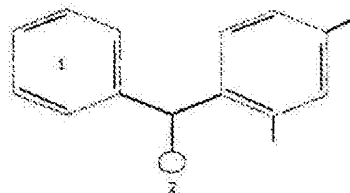
Estrutura 8



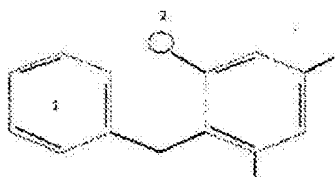
Estrutura 9



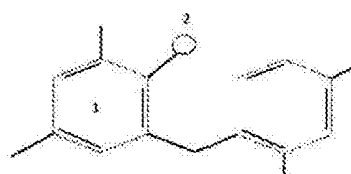
Estrutura 10



Estrutura 11



Estrutura 12



Estrutura 13



Estrutura 14



Existem vários modos através dos quais um grupo de zinco pode formar uma associação com um grupo de trimetoprima como contemplado na presente invenção e o inventor não está vinculado a qualquer associação química particular do grupo de zinco e o grupo de trimetoprima.

Por exemplo, gluconato de zinco, acetato de zinco e sulfato de zinco podem ser combinados com trimetoprima com efeito como contemplado na presente invenção. A Figura 9 (a)-(f) mostra complexos de zinco-trimetoprima exemplares para uso nas composições inventivas. A Figura 9(a) mostra um complexo de gluconato de zinco-trimetoprima exemplar que pode ser administrado a um indivíduo em necessidade. A Figura 9(b) mostra um complexo de glucomate de zinco-trimetoprima diferente. Apesar do gluconato de zinco (*zincum gluconium*) ser um composto iônico sendo o sal de zinco do ácido glucônico, tendo duas moles de gluconato para cada mol de zinco, nas composições descritas neste

documento, o grupo de zinco pode estar associado com o grupo de trimetoprima noutras formas de associação entre moléculas de gluconato de zinco e trimetoprima, não necessariamente ligado ionicamente – a linha em ponteadado na Figura 9(b) mostra como os dois compostos podem ser associados em vez de ligados. A Figura 9(c) mostra um terceiro tipo de complexo de glucomate de zinco-trimetoprima. Outras formas de associação de glucomate de zinco e da molécula de trimetoprima num complexo são também contempladas na invenção reivindicada. A Figura 9(d) mostra dois complexos de acetato de zinco-trimetoprima exemplares diferentes, que são representativos mas não excluem um complexo que inclui outras formas de associação de uma molécula de sulfato de zinco e uma molécula de trimetoprima. As Figuras 9(e)-(g) mostram três complexos exemplares alternativos formados entre sulfato de zinco e trimetoprima, embora outras formas de associação entre o sulfato de zinco e trimetoprima sejam contempladas na invenção.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Dois grupos de pacientes com infeção viral, Grupo A e Grupo B, foram tratados com composições de zinco/trimetoprima.

Infeção viral

Além da apresentação clínica, diagnóstico da infeção viral em cada um dos pacientes foi confirmado por IFA (ensaio de imunofluorescência) mostrando a presença viral numa amostra

clínica tal como num exsudado nasal, por exemplo, influenza A ou B. IFA permite a rápida deteção da infeção viral para permitir o tratamento precoce e eliminar atraso e pode ser realizado em amostras clínicas simples tais como um exsudado mas não distingue subtipos. RT-PCR (PCR de transcriptase reversa) foi usado para analisar subtipos e para a deteção de rinovírus. RT-PCR é feito em amostras recolhidas com zaragatoa. No caso dos grupos de doentes, RT-PCR determinou a presença de subtipos da influenza H3, rinovírus e VSR. IFA e RT-PCR foi repetido após o tratamento para garantir a erradicação viral no paciente.

Exemplo 2

Pacientes do Grupo A - Achados clínicos

Pacientes do Grupo A incluíram 16 pacientes, com idades entre 11 a 67 anos, 11 homens e 5 mulheres, com infeção viral respiratória comprovada. Os 16 pacientes que apresentaram gripe severa complicada no dia 10-18 da doença foram examinados e verificou-se que existiam quatro indivíduos com pneumonia (n=4), seis indivíduos com bronquite (n=6), cinco indivíduos com laringite (n=5) e um indivíduo com sinusite (n=1). A Figura 1 mostra a idade e o sexo destes 16 pacientes. A Figura 2 mostra a gama de gripe aguda complicada severa nos 16 pacientes. O diagnóstico foi confirmado por testes de laboratório para o tipo de infeção em exsudados nasais e faríngeos. Os vírus foram 1) influenza A/H3 (número de indivíduos, n=11); Influenza B (n=5); Rinovírus (n=2); e VSR (n=2).

Uma mistura de trimetoprima e sulfato de zinco foi administrada a todos os 16 indivíduos. Todos eles relataram recuperação completa a parcial dentro de 48 horas.

Dosagem

As composições de zinco/trimetoprima (Tri-Z) administradas estavam no intervalo de dosagem seguinte: 0,18 mg de zinco para 1 mg de trimetoprima para dosagens de 100 mg (82 mg de trimetoprima e 18 mg de zinco) a dosagens de 400 mg (328 mg de trimetoprima e 72 mg de zinco) uma vez ou duas vezes por dia até 5 dias.

A Figura 3 mostra a relação entre a dose de uma mistura de zinco e trimetoprima e a duração (em dias) da doença. Na Figura 3, a curva de dose-resposta (mg) mostra os efeitos da administração de Tri-Z até 10 doses (n=10) numa dosagem crescente, quando a duração da doença foi monitorizada.

Na infecção grave, uma dose inicial de 400 mg foi administrada, seguida por doses de 200 mg duas vezes por dia durante até 4 dias. Doses crescentes de trimetoprima/zinco combinados ao rácio de concentração sugerido foram administradas a 10 indivíduos com gripe sem complicações para avaliar o seu efeito na duração da doença. Em contraste com a duração do tempo necessário para tratar com sucesso a gripe sem complicações, geralmente 7 a 14 dias, e a mistura foi eficaz na redução da duração da doença para apenas 2 dias a uma dose de 80 a 100 mg num adulto de tamanho médio (60 kg), duas vezes por dia.

Achados clínicos exemplares

(i) Indivíduo de 11 anos do sexo masculino, apresentou-se com febre, dor de cabeça, dor no corpo, tosse, hidrorreia nasal e nariz entupido durante 11 dias. Teve tosse persistente desde a semana anterior que está a tornar-se mais frequente e em ataques que o fez desmaiar numa ocasião. Temperatura de 37,8, boa entrada de ar, taxa respiratória 20/min, ritmo cardíaco 86/min. Exsudado nasal foi recolhido usando um cateter de sucção e zaragatoa nasal.

O indivíduo retornou para revisão 3 dias mais tarde para revisão. Os seus sintomas estavam inalterados, a tosse era a mesma e a temperatura era 38 C. Exsudado faríngeo foi recolhido para cultura e sensibilidade e RT-PCR. Exsudado nasal foi recolhido para a identificação de vírus usando IFA (ensaio imunofluorescente). Os resultados do laboratório mostraram vírus influenza tipo B e sem crescimento bacteriano. O indivíduo foi prescrito trimetoprima 100 mg e sulfato de zinco 5 mg ambos para serem tomados simultaneamente duas vezes por dia num estômago vazio pelo menos 1 hora antes da refeição. Um comprimido de sulfato de zinco dissolvido em 9 mL água e tomar um mL e adicionar-lhe um comprimido de trimetoprima e ser tomado como um medicamento.

O indivíduo voltou para outra revisão 2 dias depois, a sua temperatura era de 36,8 C, a tosse tinha terminado, sem outros sintomas exceto fungadelas. Exsudado nasal foi recolhido para IFA e foi negativo para o vírus. O indivíduo parou o tratamento após 3 dias. O indivíduo foi revisto

novamente 5 dias após o início do tratamento ele voltou ao normal e voltou para a escola.

Indivíduo de 15 anos de idade do sexo masculino apresentou-se com dor de cabeça, dor no corpo, tosse, hidrorreia nasal e nariz entupido, olhos lacrimejantes, ficando sem fôlego nos últimos 16 dias. Foi dado Amoxicilina durante 5 dias entre o dia 4 e o dia 9 da doença sem qualquer efeito. Temperatura 39 C. Taxa respiratória 30/min. Exame clínico suspeitou pneumonia do lobo médio direito.

Raio-X do peito confirmou o diagnóstico. Amostras de exsudado nasal e faríngeo foram recolhidas para detecção bacteriana e viral. IFA mostrou influenza tipo A/H3. Culturas bacterianas foram negativas. Hemograma mostrou células brancas $6 \times 10^9/1$, neutrófilos $3 \times 10^9/1$, linfócitos $3 \times 10^9/1$. Cultura sanguínea deu negativo para infecção bacteriana. Proteína C reativa foi 1.

O tratamento do indivíduo foi iniciado com trimetoprima 200 mg e 45 mg sulfato de zinco (ambos misturados no mesmo recipiente e tomados simultaneamente num estômago vazio).

O indivíduo foi revisto no dia 2 do tratamento e estava bem, temperatura era de 37 C, frequência respiratória era 20/min. Ele continuou o tratamento e no dia cinco estava totalmente ativo, apyrexial, exsudado nasal foi examinado por IFA e deu negativo para o vírus. A contagem de células brancas após o tratamento no dia 5 foi $8 \times 10^9/1$, com contagem de neutrófilos a $6 \times 10^9/1$, contagem de linfócitos foi $3 \times 10^9/1$, e basófilos foram $0,5 \times 10^9/1$. Portanto, a contagem de neutrófilos foi restaurada para um nível normal. Proteína C reativa manteve-se a 1.

O tratamento foi interrompido e o paciente voltou para a escola.

Exemplo 3

Estudos de temperatura

Noutro estudo, foram estudados quatro grupos distintos de pacientes em que a temperatura foi um marcador de gravidade da doença para que o efeito da temperatura durante a doença durante a taxa de recuperação pudesse ser determinado. A Figura 4 mostra a temperatura dos quatro grupos em que cada grupo recebeu regimes de tratamento diferentes, mostrando que para os quatro grupos de pacientes cada um recebendo uma mistura de tratamento diferente (um grupo recebendo trimetoprima sozinha, um grupo recebendo zinco sozinha, um grupo recebendo vitamina C sozinha e um quarto grupo recebendo uma mistura de zinco e trimetoprima), não houve diferença significativa na temperatura entre os quatro grupos de indivíduos e indicando que a temperatura exibida pelo paciente não significou uma razão para a diferença na taxa de recuperação após o tratamento.

Exemplo 4

Achados clínicos - Pacientes do Grupo B

Pacientes do Grupo B incluíram 20 pacientes, com idade de 19 a 57 anos, 14 homens e 6 mulheres, com influenza mas infecção das vias aéreas superiores sem complicações. Exsudado nasal e amostras de zaragatoa mostraram

crescimento viral mas não bacteriano. Os vírus identificados eram vírus Influenza A, B e Rinovírus.

No dia 3-5 da doença (gripe) os indivíduos receberam uma mistura de zinco/trimetoprima, zinco, trimetoprima sozinha ou vitamina C sozinha num ensaio randomizado duplo cego. Os indivíduos foram revistos 2 e 5 dias após o início do tratamento. Aqueles que receberam a mistura de zinco/trimetoprima mostraram recuperação a partir de 2 dias após o tratamento e voltaram ao normal no dia 5, enquanto aqueles com outros modos de tratamento ainda estavam a sentir-se mal e não de volta ao normal.

Dosagem

Com casos complicados como apresentados no grupo B, uma dose maior da mistura de 200 mg ou acima foi administrada duas vezes por dia.

A dose de Tri-Z variou entre 100 mg (82 mg de Tri e 18 mg de zinco) a 200 mg (164 mg de Tri e 36 mg de zinco) duas vezes por dia. Trimetoprima só foi administrada em quantidades entre 100 mg e 200 mg duas vezes por dia. Zinco só foi administrado em quantidades de 50 mg, três vezes por dia. Vitamina C foi administrada em quantidades de 1 g duas vezes por dia.

As Figuras 5 e 6 ilustram que para os 20 pacientes (19-57 anos de idade) apresentando infeções virais do trato respiratório superior (URTI) sem complicações, Tri-Z provoca uma acentuada redução da duração total da doença em cinco indivíduos tratados com Tri-Z em comparação com outros grupos de cinco indivíduos recebendo tratamentos de

zinco ou compostos de zinco sozinhos, trimetoprima sozinha, e vitamina C sozinha.

Pontos no gráfico mostrado na Figura 6 são médias de grupo (para $n=5$) que destacam a diferença na duração da doença. Pacientes que receberam Tri-Z mostraram recuperação iniciando-se 2 dias após o tratamento começar e estavam de volta ao normal no dia 5. Testes de repetição de IFA e RT-PCR foram negativos no dia 2. Pacientes com um dos outros três modos de tratamento ainda estavam a sentir-se mal e não de volta ao normal no dia 5, e testes de repetição de IFA e RT-PCR foram positivos no dia 2.

A Figura 7 mostra que não havia nenhuma diferença significativa na duração da doença em dias entre os grupos ($n=5$, $p<0,2$) antes de se iniciar o tratamento. A Figura 8 demonstra que a distribuição de idade era similar entre os grupos ($n=5$, $p<0,2$).

Achados clínicos exemplares

(i) Homem de 45 anos apresentou-se com dor de cabeça, sem fotofobia, dor no corpo, sentindo-se cansado e letárgico, com hidrorreia nasal e nariz entupido, garganta seca e sentindo-se quente durante os últimos 4 dias. A temperatura era 38,5 C, frequência respiratória 18/min, ritmo cardíaco 75/min regular, BP 115/70 mmHg, descarga nasal limpa, olhos com descarga de sangue, garganta limpa. O peito estava limpo com respiração normal. Sem gânglios linfáticos cervicais.

Exsudado nasal e da garganta foram recolhidos para vírus e bactérias. IFA e RT-PCR mostraram influenza tipo A/H3

(resultados do dia seguinte). As culturas foram negativas para o crescimento bacteriano a 48 e 72 horas.

O tratamento do indivíduo foi iniciado com a mistura de zinco/trimetoprima duas vezes por dia (dose inicial de 200 mg de trimetoprima e 100 mg de sulfato de zinco para primeira dose depois reduzida para 100 mg de trimetoprima e 50 mg de sulfato de zinco administrado simultaneamente com o estômago vazio) durante 5 dias.

No segundo dia de tratamento, o indivíduo foi revisto. Ele estava bem, 36,9 C de temperatura, ritmo cardíaco e frequência respiratória estavam normais e ele estava assintomático. Exsudado nasal foi recolhido e IFA foi realizado e não mostrou qualquer vírus. O tratamento foi interrompido no dia 3. O indivíduo foi contactado no dia 5 e estava no trabalho e de volta ao normal.

(ii) Homem de 51 anos de idade apresentou-se com dor no corpo, sentindo-se geralmente cansado, com hidrorreia nasal e nariz entupido, dor nos olhos, garganta seca, dor de cabeça e sentindo-se quente durante os últimos 4 dias. A temperatura era 38 C. O seu peito estava limpo com respiração normal. Frequência respiratória 16/min, ritmo cardíaco 84/min regular, BP 135/78 mmhg. Exsudados nasais e faríngeos foram recolhidos para vírus e bactérias.

Resultados de mesmo dia mostraram influenza tipo B. O tratamento do indivíduo foi iniciado com sulfato de zinco 100 mg duas vezes por dia. Cultura bacteriana a 48 e 72 horas foram negativas.

O indivíduo foi revisto 2 dias após o tratamento ele tinha o mesmo sentimento e começava a ter tosse. Teste viral repetido mostrou influenza tipo B.

Ele foi revisto no dia 5 após o tratamento a sua tosse reduziu, dor de cabeça ainda está presente controlada por paracetamol, nariz entupido e rijo e garganta seca e dor no corpo geral ainda presentes. O indivíduo parou de tomar o tratamento uma vez que foi ineficaz no controlo dos seus sintomas. Foi recolhida uma amostra adicional de exsudado nasal e mostrou influenza tipo B. O indivíduo voltou a trabalhar no dia 14 da doença ainda com h = sentindo-se mal, dor no corpo e nariz entupido.

(iii) Indivíduo de 27 anos do sexo masculino apresentou-se sentindo-se quente, nariz entupido com hidrorreia nasal, dor de cabeça, dor no corpo, tosse seca, dor nos olhos nos últimos 4 dias.

Temperatura 38,5 C, ritmo cardíaco 60/min, frequência respiratória 16/min, pressão 120/70 mmHg, peito limpo com respiração normal, sem linfadenopatia, congestão conjuntival, garganta limpa.

Exsudado nasal e faríngeo foram recolhidos para vírus e bactérias. O tratamento do indivíduo foi iniciado com trimetoprima 200 mg duas vezes por dia durante 5 dias.

IFA mostrou influenza tipo B. Culturas bacterianas foram negativas a 48 e 72 horas.

O indivíduo foi visto 2 dias depois e estava igual. Ele foi revisto no dia 5 de tratamento. A sua temperatura era de

37,8 C, ainda com dor de cabeça e dor nos olhos e nariz entupido. Exsudado e cultura nasal foram recolhidas. Mostrou influenza tipo B e sem crescimento bacteriano. O tratamento foi interrompido. O indivíduo começou a recuperar no dia 14 da doença quando se sentiu suficientemente bem para voltar ao trabalho.

Lisboa, 13 de Outubro de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição antiviral compreendendo zinco e trimetoprima, em que o rácio do peso de zinco para trimetoprima é de 1:3 a 1:7.
2. A composição da reivindicação 1, em que a composição compreende entre cerca de 0,1 mg e 200 mg de zinco e entre cerca de 50 mg e cerca de 1000 mg de trimetoprima.
3. A composição de qualquer reivindicação anterior em que um ou mais dos seguintes se aplica:
 - a) a composição compreende adicionalmente um ou mais de: um adjuvante, um excipiente, um tampão, um agente portador, uma matriz, um ligante, um material de revestimento, um analgésico, uma vitamina, um adoçante, um aromatizante, um veículo de libertação controlada e um agente terapêutico adicional;
 - b) a composição é formulada como um fármaco de libertação prolongada, um fluido injetável, um aerossol, um gel, uma drageia, uma cápsula, uma pastilha, um colutório, uma gota nasal, um colírio, um xarope, um comprimido dissolúvel, um comprimido com revestimento entérico, uma aplicação dérmica ou um penso transdérmico;
 - c) a composição compreende um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um ou mais de: zinco, trimetoprima, e uma mistura de zinco e trimetoprima e em que opcionalmente:

i) o sal de zinco é um ou mais de:
 $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnSO_4$, $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$,
 $ZnO_6H_{10}C_4 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$, e $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$, ou um
derivado dos mesmos, e/ou

ii) sal de zinco é um ou mais de: sulfato de
zinco, acetato de zinco e gluconato de zinco e

d) a composição compreende um complexo de
trimetoprima e zinco.

4. A composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, para uso no tratamento de uma infecção viral num indivíduo.
5. O uso da composição de qualquer reivindicação anterior, no fabrico de um medicamento para o tratamento de uma infecção viral num indivíduo.
6. A composição de reivindicação 4 ou o uso da reivindicação 5, em que a infecção viral é um ou mais de: uma infecção viral respiratória, uma infecção viral aguda do trato respiratório, um picornavírus, rinovírus, um coronavírus, vírus sincicial respiratório, um vírus influenza, um vírus parainfluenza, adenovírus, uma infecção viral do coração, uma infecção viral dos músculos, uma infecção viral do fígado e uma infecção viral da pele, e em que opcionalmente a infecção viral é influenza A ou influenza B.
7. Um *kit* compreendendo: i) uma composição antiviral de acordo com qualquer reivindicação anterior; e ii) um ou

mais de um agente portador orgânico hidrofóbico, um solvente orgânico polar, um emoliente, um agente tensioativo; pelo menos um aditivo polimérico selecionado a partir de um agente de libertação prolongada, agente bioadesivo, um agente gelificante, um agente filmogénico, um agente de mudança de fase, água e misturas dos mesmos; e opcionalmente, instruções de uso.

8. Um *kit* compreendendo zinco ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e trimetoprima ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, em que o rácio do peso de zinco para trimetoprima é de 1:3 a 1:7; e opcionalmente, instruções de uso.

9. O *kit* da reivindicação 9, em que um ou mais dos seguintes se aplica:

a) é fornecido entre cerca de 0,1 mg e 200 mg de zinco e entre cerca de 50 mg e cerca de 1000 mg de trimetoprima;

b) o *kit* compreende adicionalmente um ou mais de: um adjuvante, um excipiente, um tampão, um agente portador, uma matriz, um ligante, um material de revestimento, um analgésico, uma vitamina, um adoçante, um aromatizante, um veículo de libertação controlada e um agente terapêutico adicional;

c) o sal de zinco é um ou mais de: $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnSO_4$, $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$, $ZnO_6H_{10}C_4 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$, e $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot ZnO_{14}H_{22}C_{12}$, ou um derivado dos mesmos; e

d) sal de zinco é um ou mais de: sulfato de zinco, acetato de zinco e gluconato de zinco.

Lisboa, 13 de Outubro de 2014

DESENHOS

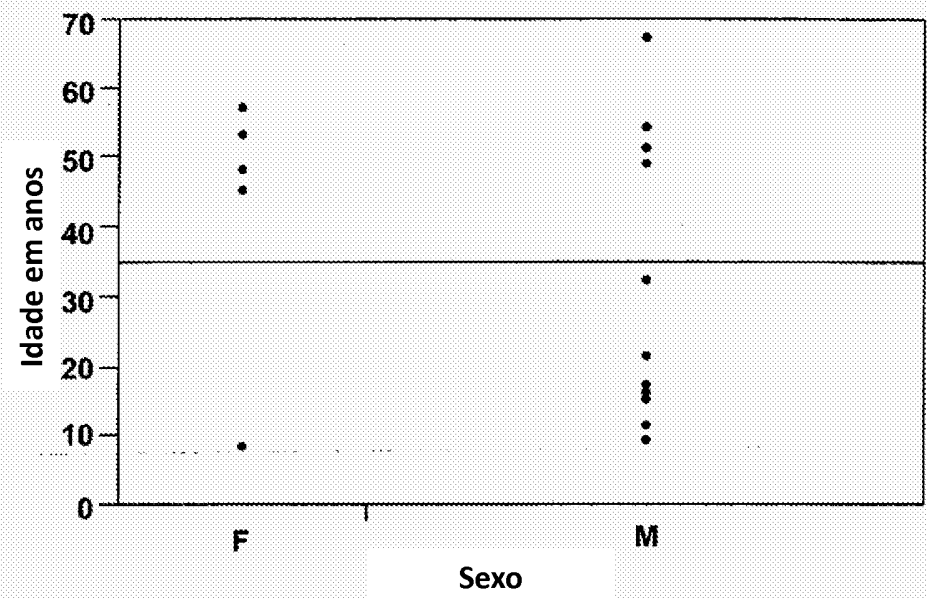


Fig. 1

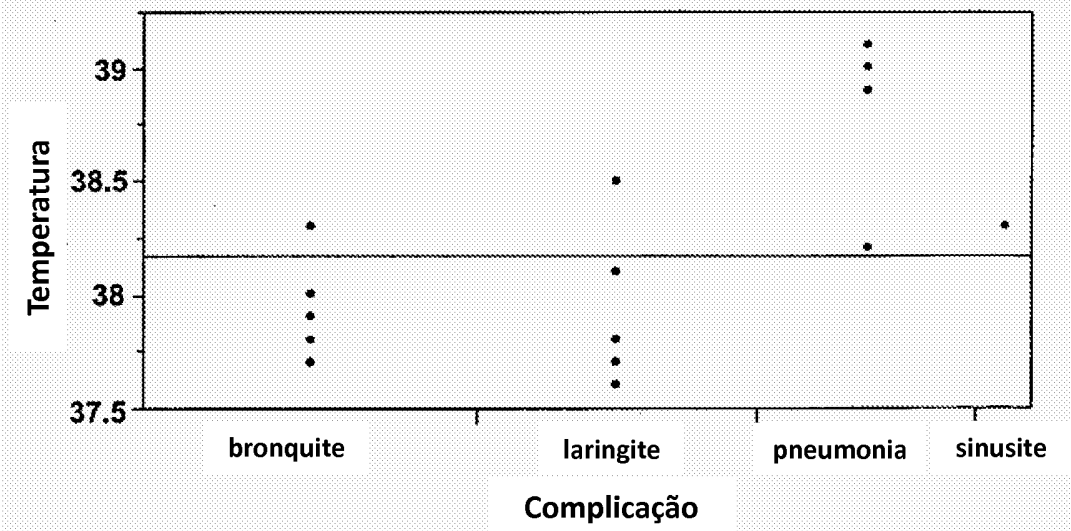


Fig. 2

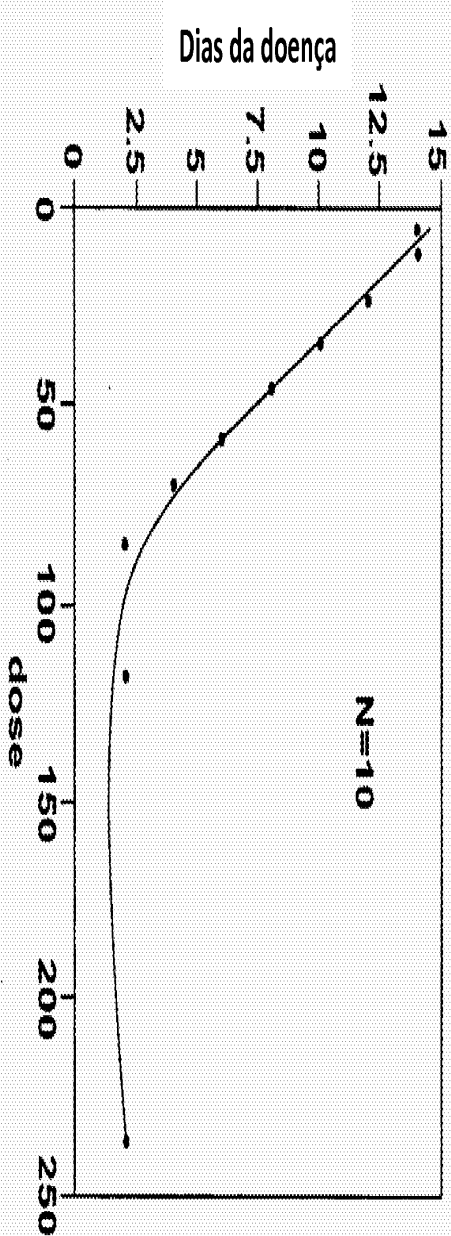


Fig. 3

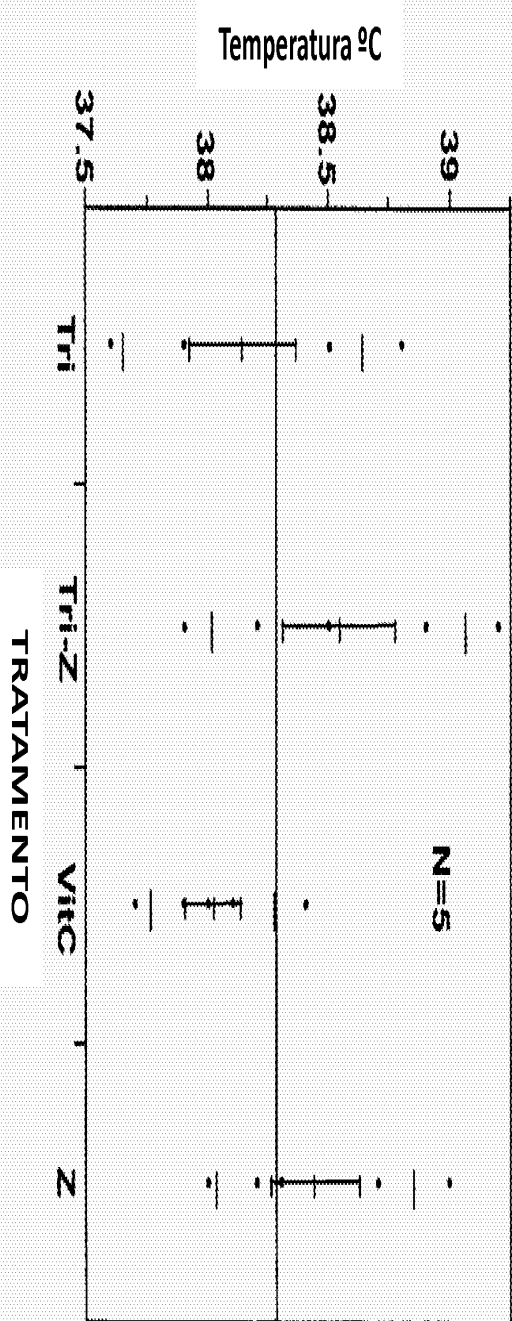


Fig. 4

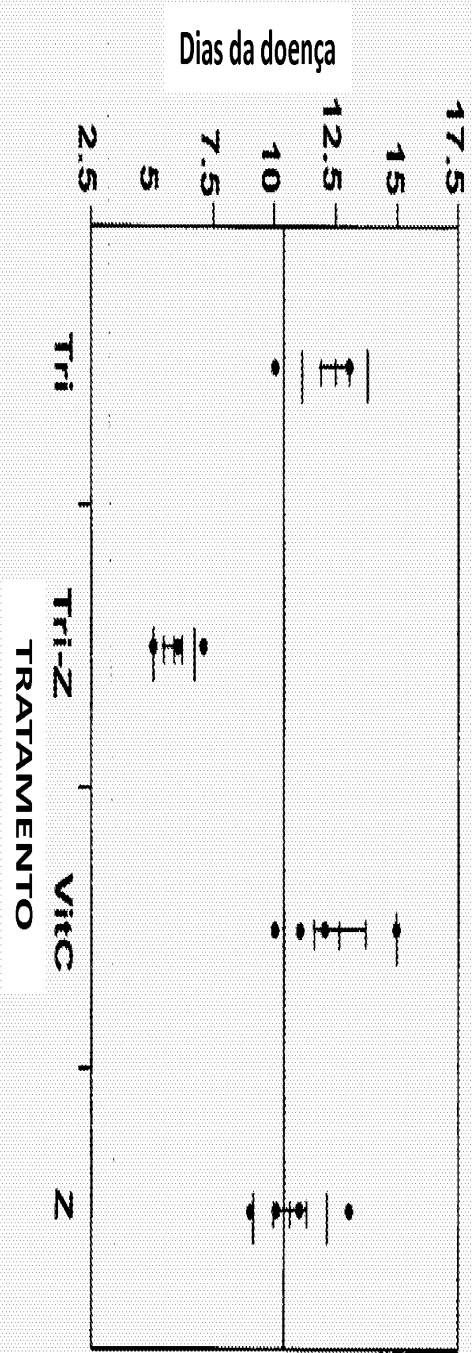


Fig. 5

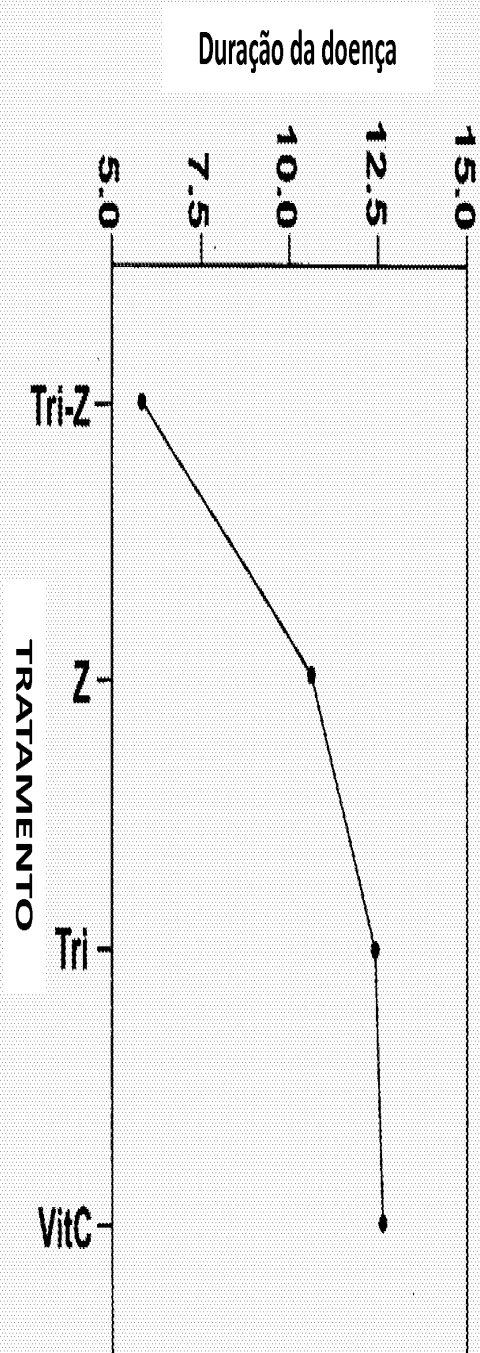


Fig. 6

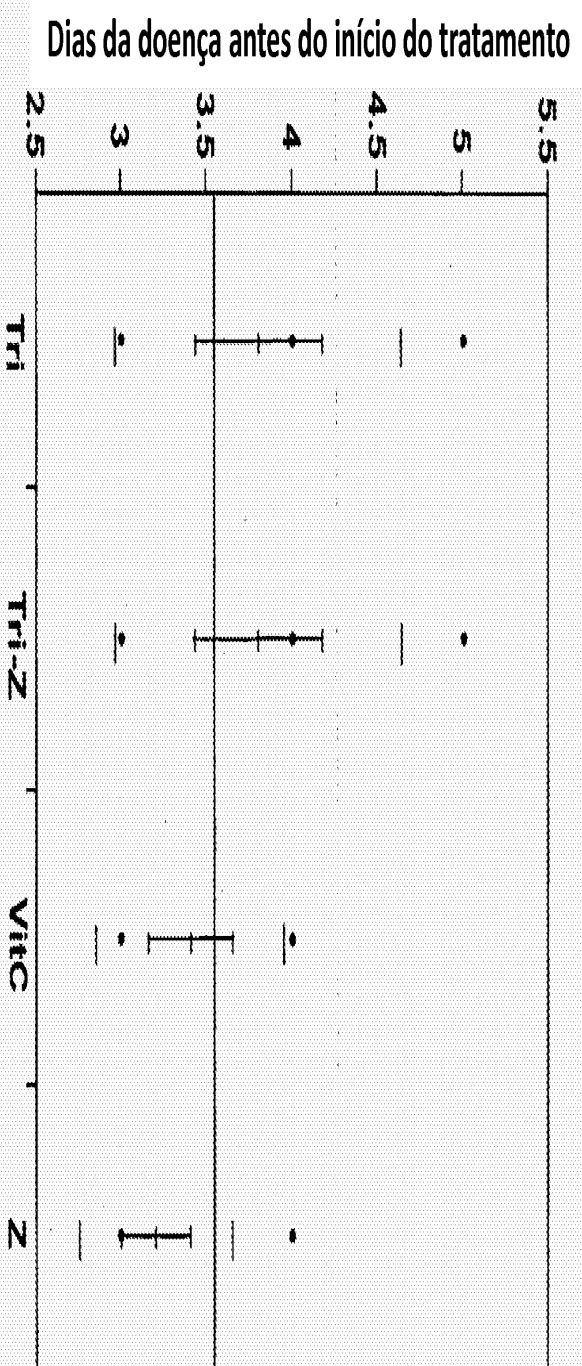


Fig. 7

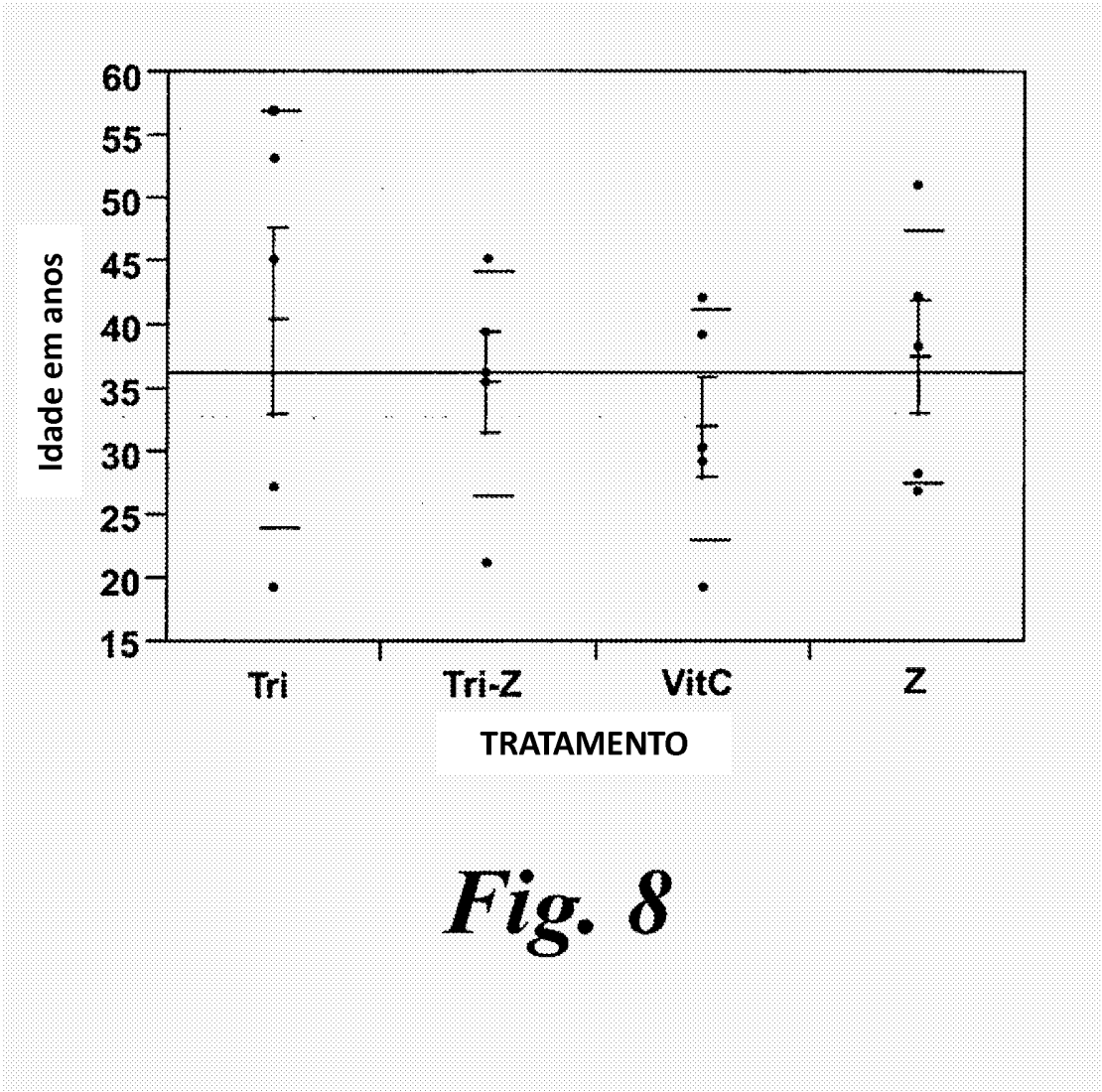


Fig. 8

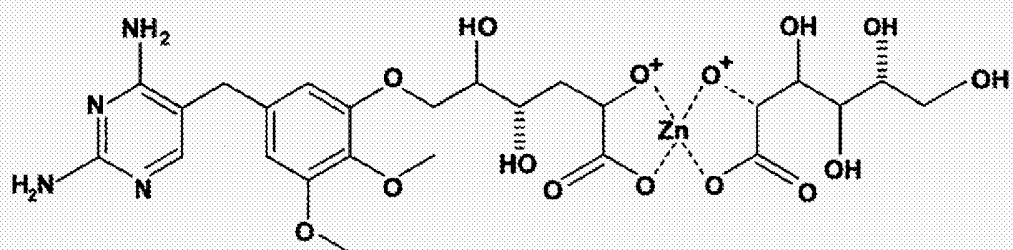


Fig. 9(a)

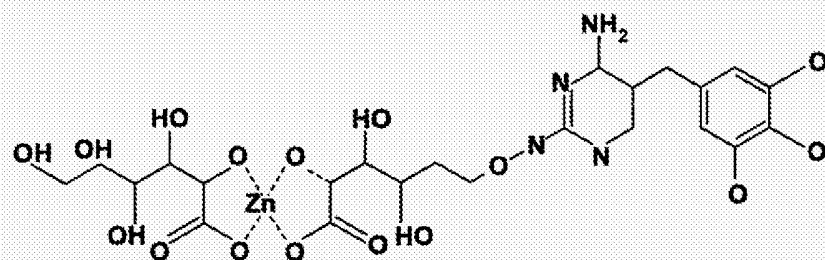


Fig. 9(b)

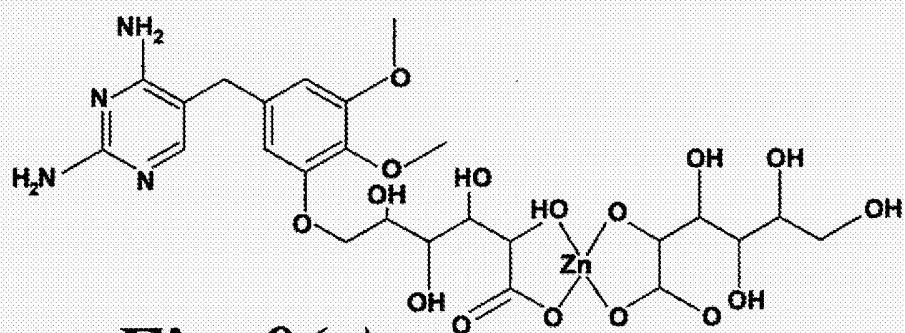


Fig. 9(c)

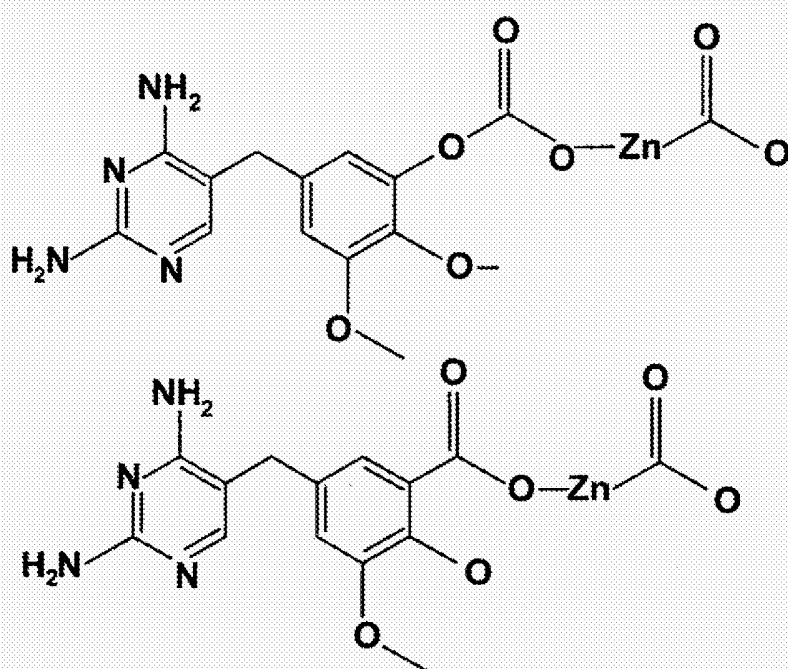


Fig. 9(d)

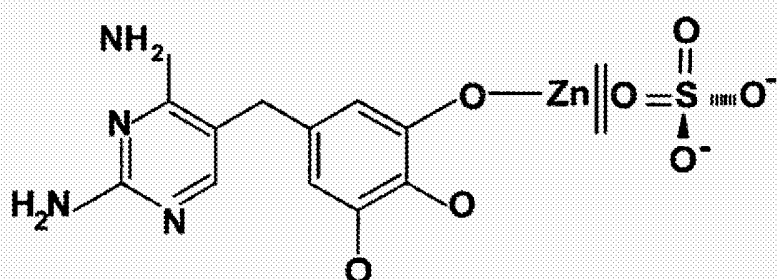


Fig. 9(e)

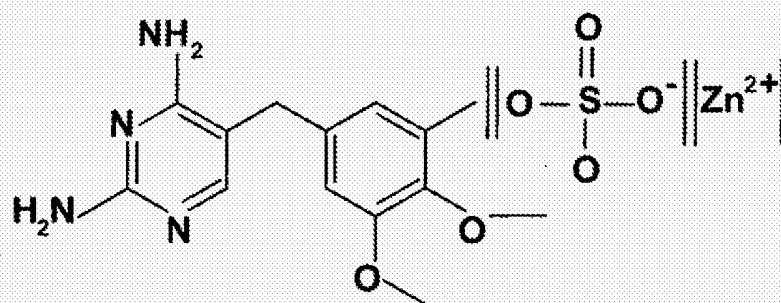


Fig. 9(f)

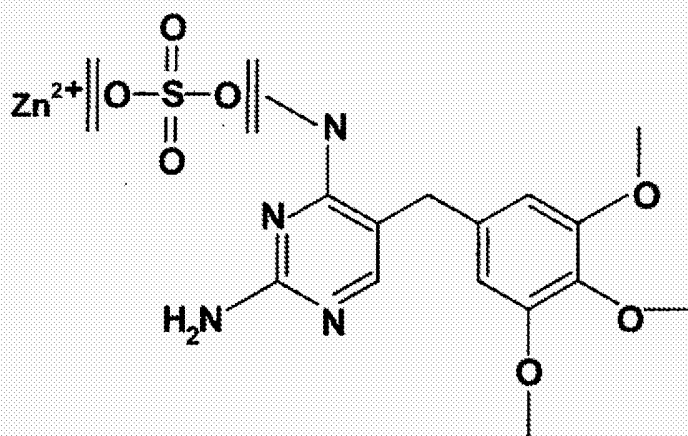


Fig. 9(g)