

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 949 441**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2019** **PCT/US2019/023977**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2019** **WO19191026**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2019** **E 19726521 (8)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2023** **EP 3773604**

(54) Título: **Métodos para el uso de 5'-adenosina difosfato ribosa (ADPR)**

(30) Prioridad:

27.03.2018 US 201862648585 P
02.07.2018 US 201862693021 P

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

28.09.2023

(73) Titular/es:

INVIRSA, INC. (100.0%)
1275 Kinnear Road
Columbus OH 43212, US

(72) Inventor/es:

SHALWITZ, ROBERT y
RUEHLMANN, ANNA, KOTSAKIS

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 949 441 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

Métodos para el uso de 5'-adenosina difosfato ribosa (ADPR)

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos para el uso de 5'-adenosina difosfato ribosa (ADPR), y composiciones de la misma, para tratar, gestionar o prevenir enfermedades o afecciones relacionadas con virus ARN.

2 Antecedentes de la invención

Un virus ARN es un virus que tiene ARN (ácido ribonucleico) como su material genético. Normalmente, este ácido nucleico es ARN monocatenario (ARNmc) pero puede ser ARN bicatenario (ARNbc). Las enfermedades humanas destacadas causadas por virus ARN incluyen bronquitis y bronquiolitis (virus respiratorio sincitial humano y otros), fiebre hemorrágica (virus del Ébola y otros), síndrome respiratorio agudo grave (coronavirus), el resfriado común (rinovirus, virus de la parainfluenza, coronavirus y otros), gripe, hepatitis C, fiebre del Nilo Occidental, poliomielitis, sarampión y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (virus de la inmunodeficiencia humana).

El virus respiratorio sincitial humano (HRSV) es un agente infeccioso bien establecido tanto en individuos inmunocompetentes como en individuos inmunocomprometidos. El HRSV es un virus ARN monocatenario de sentido

negativo. Normalmente, el HRSV causa infecciones del tracto respiratorio que afectan a todas las partes del tracto respiratorio. El HRSV es la causa principal de la enfermedad del tracto respiratorio inferior, la bronquiolitis y la neumonía en bebés y niños. En los Estados Unidos, el 60 % de los bebés se infectan durante la primera temporada del RSV y casi todos los niños se habrán infectado con el virus a los 2-3 años de edad. De las personas infectadas por el HRSV, entre el 2-3 % desarrollarán bronquiolitis, lo que requerirá hospitalización. La infección natural por el

HRSV induce una inmunidad protectora que disminuye con el tiempo, posiblemente más que otras infecciones virales respiratorias y, por lo tanto, las personas pueden infectarse varias veces. A veces, un bebé puede infectarse sintomáticamente más de una vez, incluso en una sola temporada de HRSV. Se han detectado cada vez más infecciones graves por HRSV en pacientes de edad avanzada. Los adultos jóvenes pueden volver a infectarse cada

cinco a siete años, y los síntomas suelen parecerse a los de una infección sinusal o un resfriado (las infecciones también pueden ser asintomáticas). El tiempo de incubación (desde la infección hasta la aparición de los síntomas) es de 4-5 días. En los adultos, el HRSV produce síntomas principalmente leves, a menudo indistinguibles de los resfriados comunes y las enfermedades leves. Los Centros para el Control de Enfermedades consideran que el HRSV es la

causa más común de bronquiolitis (inflamación de las vías respiratorias pequeñas del pulmón) y neumonía en niños menores de 1 año en los Estados Unidos (Hall et al., 2009, N. Engl. J. Med., 360 (6): 588-598; Iwane et al., 2013, J. Infect. Dis., 208 (Suppl. 3) 2-3; Rose et al., 2018, Respiratory Sincitial Virus Seasonality -United States, 2014-2017,

MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep., 67: 71-76). En algunos niños, el HRSV puede provocar bronquiolitis, lo que conduce a una enfermedad respiratoria grave que requiere hospitalización y, en raras ocasiones, provoca la muerte. Es más probable que esto ocurra en pacientes inmunocomprometidos o en bebés nacidos prematuramente. Otros síntomas del HRSV frecuentes en los bebés son la apatía, la falta o la disminución del apetito y posible fiebre. Según un estudio

realizado por Falsey (Falsey et al., 2005, N. Engl. J. Med., 352 (17): 1749-1759), durante cuatro temporadas respiratorias invernales en Rochester, Nueva York (1999-2003), la infección por HRSV se desarrolló anualmente en un promedio del 5.5 por ciento (intervalo del 3 al 7 por ciento) de los adultos sanos de 65 años o más (es decir, sin

EPOC ni CHF) y del 4 al 10 por ciento de los adultos de alto riesgo de 21 años o más (es decir, diagnosticados con una enfermedad cardíaca o pulmonar crónica). En esta misma población, el HRSV fue responsable del 9.6 por ciento de estas hospitalizaciones. Según el diagnóstico de alta, el HRSV representó el 10.6 por ciento de las hospitalizaciones

por neumonía, el 11.4 por ciento por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el 7.2 por ciento por asma y el 5.4 por ciento por insuficiencia cardíaca congestiva (CHF). Según los datos de los Centros para el Control y la

Prevención de Enfermedades (CDC), en adultos de 65 años o más se estima que la infección por HRSV causa 14 000 muertes anuales en adultos estadounidenses.

Los Herpesviridae son una gran familia de virus ADN que causan enfermedades en animales y humanos. Los miembros de esta familia también se conocen como virus del herpes. La derivación griega del nombre herpes se refiere a las infecciones latentes y recurrentes típicas de este grupo de virus. Los virus del herpes pueden causar infecciones latentes o líticas. Al menos cinco especies de virus del herpes —los virus del herpes simple 1 y 2 (conocidos como HSV-1 y HSV-2), el virus de la varicela zóster (la causa de la varicela y el herpes zóster), el virus de Epstein-Barr

(implicado en varias enfermedades, como la mononucleosis y algunos tipos de cáncer) y el citomegalovirus— están muy extendidos entre los seres humanos. Más del 90 % de los adultos se han infectado con al menos uno de estos virus, y en la mayoría de las personas sigue existiendo una forma latente del virus. Se sabe que hay 9 tipos de virus del herpes que infectan a los humanos: HSV-1 y HSV-2 (también conocidos como HHV1 y HHV2), virus de la varicela-zoster (VZV, que también se conoce por su nombre ICTV, HHV-3), virus de Epstein-Barr (EBV o HHV-4), citomegalovirus humano (HCMV o HHV-5), virus del herpes humano 6A y 6B (HHV-6A y HHV-6B), virus del herpes humano 7 (HHV-7) y virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV, también conocido como HHV-8).

La actividad reducida de la proteína sirtuina 6 (Sirt6) se ha asociado a múltiples enfermedades, como enfermedades virales, enfermedades debidas al envejecimiento, diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 2, trastornos respiratorios, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis

5 quística, trastornos oculares, retinopatía diabética, enfermedad retiniana, desprendimiento de retina, degeneración macular en adultos, glaucoma, enfermedad hepática, esteatohepatitis no alcohólica, infección crónica por hepatitis, trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), trastornos que provocan un deterioro cognitivo, un trauma que provoca una lesión cerebral o de la médula espinal, cáncer, neuropatía inducida por 10 quimioterapia, neuropatía asociada a un evento isquémico o traumático, trastorno autoinmune, trastornos asociados a una inflamación excesiva, pulpitis dental, una enfermedad o trastorno mitocondrial, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, trastornos asociados al estrés, artritis, artrosis, parto prematuro, un trastorno que se beneficiaría de una disminución de la actividad glucolítica celular, daño al tejido muscular asociado con hipoxia o isquemia, trastorno de la coagulación sanguínea, una infección fungica, isquemia, dolor crónico asociado con una 15 enfermedad cerebral y/o de la médula espinal, hipertensión o cualquier combinación de los mismos.

10 La PAX6 (también conocida como proteína de caja emparejada Pax-6, proteína de aniridia tipo II (AN2) u oculorhombina), un factor de transcripción que se ha conservado en gran medida durante la evolución, es un regulador clave del desarrollo ocular tanto en los vertebrados como en los invertebrados. Durante el desarrollo embrionario, se cree que la proteína PAX6 enciende (activa) los genes que participan en la formación de los ojos (Kroeger et al., 2010, 15 Human Molecular Genetics, 19 (17): 3332-3342; Shaham et al., 2012, Progress in Retinal and Eye Research, 31 (5): 351-376; Swisa et al., Journal of Clinical Investigation, 127 (1): 230-243; Osumi et al., 2008, Stem Cells, 26 (7): 1663-1672), el cerebro y la médula espinal (sistema nervioso central) y el páncreas. Después del nacimiento, la expresión continua de la PAX6 durante toda la vida es fundamental para mantener el fenotipo adecuado de estas células y ayudar a evitar las respuestas metaplásicas tras una lesión celular. En los seres humanos, las mutaciones 20 heterocigóticas en la PAX6 son las causantes de la aniridia, una afección asociada a una variedad de anomalías del desarrollo ocular, incluyendo deficiencia o hipoplasia del iris, opacidades corneales, displasia de los nervios foveal y óptico y cataratas. Más raramente, las mutaciones en la PAX6 provocan la anomalía de Peters, una afección que se caracteriza por una opacidad corneal central (leucoma), una ausencia local del endotelio corneal (al que puede adherirse el cristalino) y adherencias iridocorneales. En ratones con mutaciones heterocigóticas en la Pax6, los 25 defectos oculares son, en general, más extremos. En la mayoría de los casos, los ojos tienen menos de la mitad de su tamaño normal (microftalmos), falta la cámara anterior del ojo, la retina está anormalmente doblada y el cristalino falta o es pequeño y presenta cataratas en la parte anterior. Alrededor del 50-75 % de los pacientes con aniridia presentan un aumento de la presión intraocular (IOP) en la preadolescencia o en los primeros años de la edad adulta, 30 lo que suele provocar daño en el nervio óptico y glaucoma. La IOP se genera a través del sistema de circulación del humor acuoso. El humor acuoso es secretado por los procesos ciliares hacia la cámara posterior del ojo y sale del ojo a través de la malla trabecular y el canal de Schlemm, ambos localizados en el ángulo iridocorneal de la cámara anterior. Los estudios realizados en ratones heterocigotos con deficiencia de Pax6, un modelo animal de aniridia, han 35 identificado defectos en la diferenciación de la malla trabecular y la ausencia total del canal de Schlemm. Es posible que defectos estructurales similares expliquen el aumento de la IOP y del fenotipo del glaucoma que se observa en humanos con aniridia.

40 Las células de nuestro cuerpo están constantemente expuestas a diversos tipos de estrés y amenazas a su integridad genómica (Li et al., 2015, Journal of Cellular Physiology, 230 (10): 2318-2327). La proteína supresora de tumores p53 (también conocida como TP53) desempeña un papel fundamental en la defensa exitosa contra estas amenazas al inducir la muerte celular apoptótica o la detención del ciclo celular. También se ha demostrado que la p53 es fundamental para las respuestas inmunitarias normales y la modulación de las enfermedades inflamatorias. También 45 desempeña funciones importantes en el metabolismo, el mantenimiento de las células madre, la fertilidad y la respuesta a las infecciones virales y otras infecciones microbianas (Muñoz-Fontela et al., 2016, Nature Reviews Immunology, 16 (12): 741-750). En condiciones de ausencia de estrés, los niveles y la actividad de p53 deben mantenerse bajos para evitar la activación letal de las vías apoptóticas y de senescencia (Haupt et al., 1997, Nature, 387 (6630): 296-299). Sin embargo, cuando se daña el ADN u otros factores de estrés, la p53 se libera de su estado 50 inhibidor para inducir una serie de genes inmunitarios innatos, del ciclo celular, de la apoptosis y de otros genes reguladores y de transcripción. La ubiquitina E3 ligasa MDM2 (proteína murida doble minuto 2) es el inhibidor más importante de la p53 que determina la respuesta celular a varios agentes activadores de la p53, incluido el daño en el ADN. La actividad de la MDM2 se controla mediante modificaciones postraduccionales, como la fosforilación. La actividad de la MDM2 también puede inhibirse directamente mediante moléculas pequeñas que interfieren con su interacción con la p53 (Shangary y Wang, 2009, Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 49: 223-241) o 55 inhibiendo su formación de heterodímeros con la MDM4 (también conocida como MDMX) (Roxburgh et al., 2012, Carcinogenesis, 33 (4): 791-798). La deficiencia de p53 se asocia con la susceptibilidad al cáncer, el deterioro de la inmunidad innata, la susceptibilidad a las infecciones virales, el deterioro de la recuperación de una infección bacteriana, el deterioro de la cicatrización de heridas, el aumento de la formación de cataratas, la enfermedad vascular y el envejecimiento anormal de los tejidos (Madenspacher et al., 2013, The Journal of Experimental Medicine, 210 (5): 891-904; Wiley et al., 2011, Disease Models & Mechanisms, 4 (4): 484-495; Tabas, 2001, Circulation Research, 88 (8): 747-749; Hirota et al., 2010, Journal of Clinical Investigation, 120 (3): 803-815).

60 La 5'-adenosina difosfato ribosa (ADPR) es una molécula pequeña de origen natural que también está disponible en el mercado. Estudios anteriores han demostrado que la ADPR inhibe la Sirt6 en concentraciones entre 10 y 1000 μ M (Madsen et al., 2016, J. Biol. Chem., 291 (13): 7128-7141).

El documento WO 2017/143113 A1 se refiere a la 5'-adenosina difosfato ribosa, en particular a su sal de dilitio, para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los adenovirus, como la enfermedad epibulbar, la

conjuntivitis, la queratitis, la queratoconjuntivitis, la abrasión corneal, la queratitis infecciosa ulcerosa, la queratitis epitelial, la queratitis estromal, la uveítis, el glaucoma agudo, la blefaritis, la otitis media, la otitis externa, la gingivitis, la mucositis, la faringitis, la amigdalitis, la rinitis, la sinusitis o la laringitis.

5 El documento WO 03/099297 A1 se refiere a composiciones y métodos para aliviar la mucositis, en donde dichos métodos y composiciones están destinados al uso de derivados de nucleósidos, especialmente la ADP-ribosa.

El documento US 2005/276762 A1 se refiere a composiciones tópicas para el cuidado de la piel y a métodos para usar esas composiciones para prevenir, retardar o tratar los efectos dañinos de la radiación solar en la piel.

Johns y otros (2007, Curr. Microb., 54: 131-135) se refiere a la actividad anticitotóxica de extractos de *Lactobacillus bulgaricus* y muestra que la ADPR contribuye significativamente a la anticitotoxicidad observada en *L. bulgaricus*.

10 El documento WO 2015/073319 A1 se refiere a un método para tratar o disminuir la probabilidad de un trastorno asociado a la desregulación inmunológica, un trastorno viral o un trastorno asociado a un virus en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una composición que comprende un activador de PARP que contiene un dedo de zinc CCCH.

15 Bawage et al. (2013, Adv. Virol., doi: 10.1155/2013/595768) es un artículo de revisión que se refiere a diversas estrategias de investigación y avances en el área del diagnóstico, la prevención y el tratamiento que contribuyen al tratamiento del RSV.

Blumberg y Molavi (1989, Clinics in Dermatology, Capítulo 5, 7 (1): 37-48) proporcionan un capítulo sobre la epidemiología general, la patogénesis y la patología y las manifestaciones clínicas del virus del herpes zoster.

20 Nikkels y Piérard (1994, Recognition and Treatment of Shingles, 48(4): 528-548) proporcionan una revisión sobre la Infección por Varicela Zóster, incluyendo las manifestaciones clínicas, el tratamiento y el diagnóstico de la misma.

Haile y Kennelly (2011, Arch. of Biochem. and Biophys., 511(1-2): 56-63) se refieren al campo de las proteínas quinasas piD261Bud32. Muestra que las proteína quinasas piD261Bud32 se pueden activar mediante estimulación con ADPR.

25 Malanga et al. (1998, J. of biological Chemistry, 273(19): 11839-11849) muestra que la poli(ADP-ribosa) se une a dominios específicos de la p53 y altera sus funciones de unión al ADN. En el contexto de esta invención, la frase "métodos para tratar, gestionar o prevenir" se refiere a la "5'-adenosina difosfato ribosa (ADPR) o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método para tratar, gestionar o prevenir".

3. Compendio de la invención

30 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

En la presente memoria se proporcionan métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN en un paciente, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad eficaz de 5'-adenosina difosfato ribosa (ADPR) o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma o una composición farmacéutica de los mismos, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN, en donde la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN es causada por un virus respiratorio sincitial humano (HRSV).

En un aspecto, la presente invención proporciona 5'-adenosina difosfato ribosa (ADPR) o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR, o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma; en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN; en donde la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN es causada por un virus respiratorio sincitial humano (HRSV).

En una realización, la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN causada por un HRSV es una enfermedad o afección del ojo, el oído, el tracto respiratorio superior o el tracto respiratorio inferior.

En una realización, la enfermedad o afección del tracto respiratorio superior e inferior incluye la nariz, la boca, la faringe nasal, la orofaringe, la faringe, la laringe, la tráquea, los bronquios, los bronquiolos, los pulmones y los alvéolos.

50 En una realización, la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN causada por un HRSV es una enfermedad epibulbar, conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerosa, queratitis epitelial, queratitis estromal, uveítis, glaucoma agudo, blefaritis, otitis media, otitis externa, gingivitis, mucositis, faringitis, amigdalitis, rinitis, sinusitis, laringitis, difteria, traqueítis, bronquitis, bronquiolitis, neumonía bronquiolar, neumonía, exacerbación del asma, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, exacerbación de enfisema o exacerbación de una enfermedad pulmonar crónica.

- En una realización, la administración se realiza por vía de administración tópica, oral, parenteral, mucosa o por inhalación, o mediante infusión intravenosa, intraarterial o intraductal.
- En una realización, la administración tópica se realiza en una superficie celular o tisular interior del paciente.
- 5 En una realización, la administración tópica se realiza mediante aerosol, nebulización, pulverización, administración oral, infusión intratraqueal, intrabronquial o infusión en una superficie del tracto respiratorio.
- En una realización, la administración tópica se realiza en una superficie celular o tisular exterior.
- En una realización, la superficie celular o tisular exterior es la superficie de la piel, los ojos, las uñas, el cabello o las orejas.
- 10 En una realización se administran al paciente de aproximadamente 0.0001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 5.0 mg/kg de ADPR, o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 En un aspecto adicional, en la presente memoria se proporciona una composición farmacéutica que comprende: (i) ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) un excipiente, diluyente o vehículo, para su uso en un método para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN en un paciente; en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN; en donde la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN es causada por un HRSV.
- 20 En una realización, la composición farmacéutica está en forma de una solución, suspensión, emulsión, microemulsión, nanoemulsión, suppositorio, enema, jarabe, elixir, aerosol en polvo seco, aerosol líquido, tableta o medio de disolución.
- En una realización, el medio de disolución es una tableta, película o tira de disolución rápida.
- En una realización, la ADPR o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la invención se administran en combinación con otro medicamento, preferiblemente en donde el otro medicamento es un compuesto antiviral.
- 25 En una realización, la ADPR está en forma de su (i) sal sódica; ii) sal disódica; (iii) sal de litio; o (iv) sal de dilitio.
- Según la invención, la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN es una enfermedad o afección relacionada con el HRSV.
- 30 En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (es decir, la enfermedad o afección relacionada con el HRSV) es una enfermedad o afección que afecta a cualquier parte del ojo, el oído, la boca, el tracto respiratorio superior o el tracto respiratorio inferior. En una realización, la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (es decir, la enfermedad o afección relacionada con el HRSV) se selecciona entre, pero no se limita a, enfermedad epibulbar, conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, queratitis infecciosa ulcerosa, queratitis epitelial, queratitis estromal, uveítis, glaucoma agudo, blefaritis, otitis media, otitis externa, gingivitis, mucositis, faringitis, amigdalitis, rinitis, sinusitis, laringitis, difteria, traqueítis, bronquitis, bronquiolitis, neumonía bronquiolar, neumonía, exacerbación del asma, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, exacerbación del enfisema o exacerbación de una enfermedad pulmonar crónica.
- 35 En ciertas realizaciones, la ADPR, o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía de administración tópica, oral, parenteral, mucosa o por inhalación. En una realización, la ADPR tal como se describe en la presente memoria se administra por vía de administración por inhalación. En una realización, la ADPR tal como se describe en la presente memoria se administra mediante administración tópica. En una realización, la administración tópica se realiza en una superficie celular o tisular interior. En una realización específica, la administración tópica en una superficie celular o tisular interior se realiza mediante aerosol, pulverización, administración oral, infusión o método similar en cualquier superficie del tracto respiratorio. En otra realización específica, la administración tópica en una superficie celular o tisular interior se realiza mediante administración oral, infusión o enema en cualquier superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, desde la boca hasta el ano). En otra realización específica, la administración tópica en una superficie celular o tisular interior se realiza mediante inyección o infusión parenteral en cualquier órgano interno. En otra realización, la administración tópica se realiza en una superficie celular o tisular exterior, que incluye, pero no se limita a, la piel, los ojos, las uñas, el cabello o las orejas.
- 40 Según la invención, el método comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 45 En una realización específica, el compuesto de ADPR para su uso en las composiciones y métodos proporcionados en la presente memoria está en forma de su sal de dilitio.

En ciertas realizaciones, la ADPR, o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra en combinación con otro medicamento. En ciertas realizaciones, el otro medicamento es un compuesto antiviral.

5 En un aspecto, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden administrar una composición farmacéutica que comprende: (i) ADPR o un solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo de la misma, y (ii) uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables; en donde la cantidad de ADPR en la composición farmacéutica está en el intervalo de aproximadamente el 0.001 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p de la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden ADPR de dilitio.

10 **4. Breve descripción de las figuras**

La figura 1 es un gráfico de la luminiscencia en función de la concentración de ADPR de dilitio ($\text{Li}_2\text{-ADPR}$). La cantidad de luminiscencia cuantifica directamente la cantidad de replicación del HRSV en células A549. Los resultados muestran una inhibición significativa dependiente de la dosis de la replicación del HRSV al aumentar las concentraciones de $\text{Li}_2\text{-ADPR}$. El patrón de inhibición fue similar los días 1 y 2 después de la infección inicial el día 0.

15 La figura 2 es un gráfico del porcentaje de células A549 infectadas en función de la concentración de $\text{Li}_2\text{-ADPR}$. La infección celular se determinó por la presencia de fluorescencia verde en cada célula. Los datos muestran que el aumento de las concentraciones de $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ produce una reducción significativa del porcentaje de células infectadas los días 1 y 2 después de la inoculación primaria el día 0.

20 La figura 3 es un gráfico del porcentaje de células epiteliales primarias de las vías respiratorias humanas infectadas en función de la concentración de $\text{Li}_2\text{-ADPR}$. La infección celular se determinó por la presencia de actividad de la luciferasa. Los datos muestran que el aumento de las concentraciones de $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ produce una reducción significativa del porcentaje de células infectadas los días 1 y 3 siguientes a la inoculación primaria el día 0.

La figura 4 representa imágenes de placas del ensayo de inhibición de placas descrito en el Ejemplo 4.

25 La figura 5 muestra el gel (a) y la evaluación cuantitativa de la actividad de desacetilación de la Sirt6 (b) en presencia de $\text{Li}_2\text{-ADPR}$. En este ejemplo, la actividad de desacetilación se expresa como la inversa de la acetilación de H3K9Ac (como lo indica el anticuerpo anti-H3K9Ac) dividida por la concentración total de histona H3. Esto se convirtió luego en porcentaje.

30 La figura 6 muestra los resultados medios del estudio de activación de Sirt6 con concentraciones de $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ entre 0.01 nM y 1000 nM (0.00001 μM y 1 μM).

La figura 7 muestra el aumento dependiente del tiempo en la concentración de proteína de la Sirt6 en las células epiteliales corneales humanas incubadas con $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ a 60 μM .

35 La figura 8 muestra el aumento dependiente del tiempo en la concentración de proteínas de Pax6 (isoformas 5a y 6) y citoqueratina 12 en células epiteliales corneales humanas incubadas con $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ a 60 μM . Todas las intensidades de banda se calcularon en relación con "sin tratamiento".

La figura 9 muestra el aumento dependiente del tiempo en la concentración de proteínas de células epiteliales corneales humanas p53 incubadas con $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ a 60 μM .

La figura 10 muestra una imagen del acoplamiento in-silico de ADPR con MDM2 en la interfaz proteínica entre MDM2 y MDM4 como heterodímero (a) y en la interfaz de unión a proteínas entre MDM2 y p53 (b).

40 La figura 11 muestra los resultados del título de RSV del tejido pulmonar (a), interferón gamma (IFNy) de tejido pulmonar (b) y el factor de crecimiento transformador del tejido pulmonar beta (TGF β) (c). Cada figura compara los resultados de ratas algodoneras de control (solución salina tamponada cono fosfato) y tratadas con $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ al 0.5 %. Se obtuvieron muestras de tejido el día 5 del tratamiento (50 microlitros por inhalación nasal administrados 2 veces al día) tras la infección por el RSV.

45 La figura 12 muestra el efecto de la $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ sobre la inhibición de placas contra el HSV-1, realizada en células A549.

5. Descripción detallada

5.1 Definiciones

Tal como se usa en la presente memoria, se entiende que el término "ADPR" incluye ADPR, así como una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "dosis" significa una cantidad de ADPR, o de una sal, solvato,

hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, que se ha de administrar de una sola vez. Una dosis puede comprender una forma de dosificación unitaria individual, o alternativamente puede comprender más de una forma de dosificación unitaria individual (por ejemplo, una dosis única puede comprender dos tabletas), o incluso menos que una forma de dosificación unitaria individual (por ejemplo, una dosis única puede comprender la mitad de una tableta).

5 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "dosis diaria" significa una cantidad de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma que se administra en un período de 24 horas. Por consiguiente, se puede administrar una dosis diaria de una vez (*es decir*, una dosis diaria) o, alternativamente, la dosificación diaria se puede dividir de manera que la administración de ADPR, 10 o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, sea dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, seis veces al día o incluso de forma continua a lo largo del día.

15 Tal como se usa en la presente memoria, el término "paciente" o "sujeto" incluye animales, tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, monos, pollos, pavos, codornices o cobayas y similares. En una realización, tal como se usa en la presente memoria, el término "paciente" o "sujeto" significa un mamífero. En una realización, tal como se usa en la presente memoria, el término "paciente" o "sujeto" significa un ser humano.

20 Tal como se usa en la presente memoria, una "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma que es suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de la enfermedad o para retrasar o minimizar 25 los síntomas asociados a la enfermedad, siendo la enfermedad tal como se define en las reivindicaciones.

25 Tal como se usa en la presente memoria, las expresiones "prevenir", "que previene" y "prevención" son reconocidas en el arte y, cuando se usan en relación con una afección que es una enfermedad relacionada con el HRSV, tal como se define en las reivindicaciones, son bien conocidas en la técnica e incluyen la administración de un compuesto que reduce la frecuencia, o retrasa la aparición, de los síntomas de una afección médica en un paciente en relación con un paciente que no recibe la composición.

30 Tal como se usan en la presente memoria, las expresiones "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a revertir, reducir o detener los síntomas, los signos clínicos y la patología subyacente de una afección de modo que se mejore o estabilice el estado de un paciente. Los términos "tratar" y "tratamiento" también se refieren a la erradicación o mejora de la enfermedad o los síntomas asociados con la enfermedad. En ciertas realizaciones, dichos términos se refieren a minimizar la propagación o el empeoramiento de la enfermedad como resultado de la administración de un compuesto tal como se describe en la presente memoria a un paciente con dicha enfermedad. Según la invención, la enfermedad es una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN, en donde la enfermedad o afección es una enfermedad o afección relacionada con el HRSV.

35 Tal como se utilizan en la presente memoria, las expresiones "gestionar", "que gestiona" y "gestión" abarcan prevenir la recurrencia de una enfermedad o afección en particular en un paciente que la había padecido, reducir las tasas de mortalidad de los pacientes y/o mantener una reducción de la gravedad o evitar un síntoma asociado con la enfermedad o afección que se está gestionando.

40 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a composiciones adecuadas para su uso o para el tratamiento prescrito para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (por ejemplo, una enfermedad o afección relacionada con el HRSV).

45 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del ámbito del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con el tejido humano sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y similares, y que son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

50 Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, la expresión "alrededor de" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la materia, que depende en parte de cómo se mida o determine el valor. En ciertas realizaciones, la expresión "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En ciertas realizaciones, la expresión "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro del 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0.5 %, 0.05 % o 0.005 % de un valor o intervalo dado.

Todas las referencias a características o limitaciones en singular de la presente invención incluirán la característica o limitación correspondiente en plural, y viceversa, a menos que el contexto en el que se haga la referencia especifique otra cosa o implique claramente lo contrario.

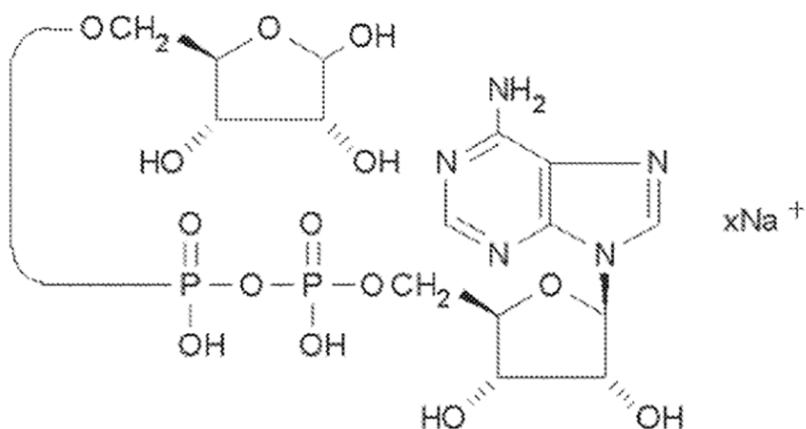
55 Todas las combinaciones de etapas del método o proceso tal como se usan en la presente memoria se pueden realizar en cualquier orden, a menos que el contexto en el que se haga la referencia especifique otra cosa o implique claramente lo contrario.

Las composiciones y métodos de la presente invención pueden comprender, consistir en o consistir esencialmente en los elementos y limitaciones esenciales de la invención descritos en la presente memoria, así como cualquier ingrediente, componente o limitación adicional u opcional descritos en la presente memoria o útiles de otro modo en las composiciones y métodos del tipo general tal como se describe en la presente memoria.

5 5.2 5'-adenosina difosfato ribosa (ADPR)

Los usos y composiciones proporcionados en la presente memoria se refieren a 5'-adenosina difosfato ribosa (ADPR; ADP-ribosa; adenosina 5'-(difosfato de trihidrógeno), 5'→5 éster con D-ribosa; adenosina 5'-(pirofosfato trihidrógeno), 5'→5 éster con D-ribofuranosa; adenosina 5'-difosfato, éster de D-ribosa; adenosina 5'-pirofosfato, éster 5'→5 con D-ribofuranosa; ribofuranosa, 5-(adenosina 5'-pirofosforil)-D-ribosa; adenosina 5'-difosforribosa; adenosina difosfato ribosa; adenosina difosforribosa; adenosina pirofosfato-ribosa; ribosa adenosindifosfato).

10 La ADPR es una molécula pequeña de origen natural bien conocida en la literatura química. A menudo se caracteriza por la fórmula general $C_{15}H_{23}N_5O_{14}P_2$, e incluye, por ejemplo, diversas sales tales como la sal sódica que corresponde a la siguiente estructura general de la fórmula (I):



15 La ADPR se puede preparar fácilmente mediante métodos bien conocidos en la técnica química. También está disponible comercialmente como materia prima purificada, un ejemplo de lo cual puede adquirirse en Sigma o Sigma-Aldrich Co.

20 Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de ADPR incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico.

25 Las sales de adición básicas se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de la ADPR sometiendo a reacción un resto ácido con una base adecuada tal como, pero sin limitarse a, el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un ion metálico farmacéuticamente aceptable, o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las basadas en

30 metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de transición o metales posteriores a la transición, tales como sales de litio (incluido el dilitio), sodio (incluido el disodio), potasio, calcio, magnesio, aluminio, zinc, cobalto y cobre y similares, y subtítulos no tóxicos de amoníaco cuaternario y aminas que incluyen amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

35 En una realización, el compuesto de ADPR para su uso según la invención en las composiciones y métodos proporcionados en la presente memoria se sintetiza mediante la hidrólisis de dinucleótido de nicotinamida-adenina (NAD⁺) en presencia de una base alcalina, tal como, pero sin limitarse a, hidróxido de litio o hidróxido de sodio. En dicha realización, la ADPR así sintetizada se aísla en forma de su monosal o disal del ion metálico de la base correspondiente.

En una realización específica, el compuesto de ADPR para su uso según la invención en las composiciones y métodos proporcionados en la presente memoria está en forma de su sal sódica. En una realización, el compuesto de ADPR está en forma de su sal monosódica. En otra realización, el compuesto de ADPR está en forma de su sal disódica.

40 En otra realización específica, el compuesto de ADPR para su uso según la invención en las composiciones y métodos proporcionados en la presente memoria está en forma de su sal de litio. En una realización, el compuesto de ADPR está en forma de su sal de monolitio. En otra realización, el compuesto de ADPR está en forma de su sal de dilitio. En una realización, el compuesto de ADPR está en forma de una combinación de una o más sales de sodio, litio, potasio,

calcio, magnesio, zinc, cobalto y/o cobre.

5.3 Métodos de tratamiento, gestión y prevención

En la presente memoria se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (por ejemplo, una enfermedad o afección relacionada con el HRSV), una enfermedad o afección

5 relacionada con el virus del herpes (por ejemplo, una enfermedad o afección relacionada con el HSV-1), una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Sirt6, una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6, una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Pax6, una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Pax6, una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de p53, o una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de p53, que comprende administrar ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica de la misma, a un paciente que tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (por ejemplo, una enfermedad o afección relacionada con el HRSV), una enfermedad o afección relacionada con un virus del herpes (por ejemplo, una enfermedad o afección relacionada con el HSV-1), una enfermedad o afección 10 asociada a una deficiencia de Sirt6, una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6, una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Pax6, una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Pax6, una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de p53, o una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de p53.

15 20 En la presente memoria se describen métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (por ejemplo, una enfermedad o afección relacionada con el HRSV), una enfermedad o afección relacionada con un virus del herpes (por ejemplo, una enfermedad o afección relacionada con el HSV-1), una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Sirt6, una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6, una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Pax6, una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Pax6, una enfermedad o afección 25 asociada a una deficiencia de p53, que comprende la administración a un paciente que tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (por ejemplo, una enfermedad o afección relacionada con el HRSV), una enfermedad o afección relacionada con un virus del herpes (por ejemplo, una enfermedad o afección relacionada con el HSV-1), una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Sirt6, una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6, una enfermedad o afección 30 asociada a una deficiencia de Pax6, una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Pax6, una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de p53, o una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de p53, una cantidad eficaz de ADPR, o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, o de una composición farmacéutica de la misma.

35 40 En la presente memoria se proporcionan métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (es decir, una enfermedad o afección relacionada con el HRSV) en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN; en donde la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN es causada por una enfermedad o afección relacionada con el HRSV.

45 50 En ciertas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (es decir, una enfermedad o afección relacionada con el HRSV) en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN; en donde la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN o es causada por un HRSV.

55 60 En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN incluye, pero no se limita a, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La enfermedad o afección relacionada con un virus ARN puede estar causada por un virus ARN, en donde el virus ARN es un virus de la familia Coronaviridae, un virus de la familia Pneumoviridae, un virus de la familia Paramyxoviridae, un virus de la familia Picornaviridae o un virus de la familia Orthomyxoviridae. En ciertos ejemplos, el virus de la familia Coronaviridae es el coronavirus o el SARS, el virus de la familia Pneumoviridae es el virus respiratorio sincitial humano (HRSV), el virus de la familia Paramyxoviridae es el virus de la parainfluenza humana, el virus del sarampión o el virus de las paperas, el virus de la familia Picornaviridae es el rinovirus y el virus de la familia Orthomyxoviridae es el virus de la gripe. Según la invención, el virus ARN es un virus de la familia Pneumoviridae y, específicamente, un HRSV.

En la presente memoria se proporcionan métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN, en donde la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN es causada por un virus respiratorio sincitial humano (HRSV), en donde el método comprende administrar un paciente que tiene la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (es decir, una enfermedad o afección relacionada con el HRSV),

- 5 o a un paciente en riesgo de desarrollar la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (es decir, una enfermedad o afección relacionada con el HRSV), una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (por ejemplo, la enfermedad o afección relacionada con el HRSV) es una enfermedad o afección que afecta a cualquier parte del ojo, el oído, la boca, el tracto respiratorio superior o el 10 tracto respiratorio inferior. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (por ejemplo, la enfermedad o afección relacionada con el HRSV) se selecciona entre, pero no se limita a, enfermedad epibulbar, conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerosa, queratitis epitelial, queratitis estromal, uveitis, glaucoma agudo, blefaritis, otitis media, otitis externa, gingivitis, mucositis, 15 faringitis, amigdalitis, rinitis, sinusitis, laringitis, difteria, traqueítis, bronquitis, bronquiolitis, neumonía bronquiolar, neumonía, exacerbación del asma, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, exacerbación del enfisema o exacerbación de una enfermedad pulmonar crónica. En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (por ejemplo, la enfermedad o afección relacionada con el HRSV) es conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, faringitis, amigdalitis, laringitis, rinitis, sinusitis, bronquitis, bronquiolitis o neumonía. En una realización, la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (por ejemplo, la enfermedad o afección 20 relacionada con el HRSV) es bronquitis, bronquiolitis, o neumonía. En otra realización, la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (por ejemplo, la enfermedad o afección relacionada con el HRSV) es faringitis, amigdalitis, sinusitis o laringitis. En otra realización, la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (por ejemplo, la enfermedad o afección relacionada con el HRSV) es queratitis, conjuntivitis o queratoconjuntivitis.

- 25 Las siguientes enfermedades pueden tratarse, pero no entran dentro del alcance de la presente invención. Por lo tanto, en la presente memoria también se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con un virus del herpes (por ejemplo, una enfermedad o afección relacionada con el HSV-1) en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección relacionada con un virus del herpes (por ejemplo, la enfermedad o afección relacionada con el HSV-1).

- 30 En la presente memoria también se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con un virus del herpes (por ejemplo, una enfermedad o afección relacionada con el HSV-1) en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una composición farmacéutica que comprenda una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección relacionada con un virus del herpes (por ejemplo, la enfermedad o afección relacionada con el HSV-1).

35 Por ejemplo, la enfermedad o afección relacionada con un virus del herpes incluye, pero no se limita a, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

- 40 Por ejemplo, la enfermedad o afección relacionada con un virus del herpes es una enfermedad o afección que afecta a los ojos, la piel, el tracto genitourinario, la vagina, los nervios, el sistema nervioso, el cerebro, el hígado, el bazo, la faringe, las amígdalas u otro tejido descrito en la presente memoria.

- 45 En la presente memoria también se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Sirt6 en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Sirt6.

- 50 En la presente memoria también se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Sirt6 en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una composición farmacéutica que comprenda una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Sirt6.

- 55 En la presente memoria también se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6 en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6. Por ejemplo, los métodos descritos en la presente memoria comprenden aumentar la actividad de desacetilación de Sirt6. Por ejemplo, los métodos descritos en la presente memoria comprenden aumentar actividad de desacetilación de Sirt6 de la histona 3. Por ejemplo, los métodos descritos en la presente memoria comprenden aumentar la actividad de desacetilación de Sirt6 de un residuo de lisina de la histona 3. Por ejemplo, los métodos descritos en la presente

memoria comprenden aumentar la actividad de desacetilación de Sirt6 de la lisina 9 (K9) de la histona 3.

En la presente memoria también se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6 en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una composición farmacéutica que comprenda una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6.

Por ejemplo, la enfermedad o afección asociada a la deficiencia de Sirt6 o la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6 incluye, pero no se limita a, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Por ejemplo, la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Sirt6 o la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6 es una enfermedad viral, enfermedad debida al envejecimiento, diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 2, trastorno respiratorio, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, trastorno ocular, retinopatía diabética, enfermedad retiniana, desprendimiento de retina, degeneración macular en adultos, glaucoma, enfermedad hepática, esteatohepatitis no alcohólica, infección por hepatitis crónica, trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), trastorno que provoca un deterioro cognitivo, trauma que provoca una lesión cerebral o de la médula espinal, cáncer, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía asociada a un evento isquémico o traumático, trastorno autoinmunitario, trastorno asociado a una inflamación excesiva, pulpitis dental, enfermedad o trastorno mitocondrial, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, trastorno asociado al estrés, artritis, osteoartritis, parto prematuro, trastorno que se beneficiaría de disminución de la actividad glucolítica celular, daño tisular muscular asociado con hipoxia o isquemia, trastorno de la coagulación sanguínea, infección fúngica, isquemia, dolor crónico asociado con enfermedad del cerebro y/o la médula espinal, hipertensión o cualquier combinación de los mismos.

En la presente memoria también se describen métodos para aumentar la cantidad y/o la actividad de Sirt6 en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma. En la presente memoria también se describen métodos para aumentar la actividad de Sirt6 en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma.

En la presente memoria también se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Pax6 en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Pax6.

En la presente memoria también se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Pax6 en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una composición farmacéutica que comprenda una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Pax6.

En la presente memoria también se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Pax6 en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Pax6.

En la presente memoria también se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Pax6 en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una composición farmacéutica que comprenda una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Pax6.

Por ejemplo, la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Pax6 o la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Pax6 incluye, pero no se limita a, enfermedades de los ojos, el cerebro y el páncreas.

También se describe que la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Pax6 o la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Pax6 es aniridia, enfermedad ocular relacionada con la aniridia, queratopatía relacionada con la aniridia, queratocono, uveítis, retinopatía diabética, enfermedad retiniana, desprendimiento de retina, necrosis retiniana aguda, síndrome de Gillespie, anomalía de Peters,

5 síndrome de WAGR, ojo seco, presbicia, miopía, glaucoma, glaucoma congénito, cataratas, lesión o infección de la córnea, queratitis, queratoconjuntivitis, degeneración macular en adultos, retinopatía diabética, recuperación posoperatoria de una cirugía ocular o cerebral, deficiencia de células madre limbares, diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras), trastorno que provoca deterioro cognitivo, ataxia cerebelosa, reducción del olfato, nistagmo, alteración del procesamiento auditivo, deterioro de la memoria, autismo, retraso mental, traumatismo que provoca una lesión cerebral o de la médula espinal, accidente cerebrovascular o cualquier combinación de los mismos.

10 En la presente memoria también se describen métodos para aumentar la cantidad y/o la actividad de Pax6 en un paciente que la necesite, que comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma. En la presente memoria también se describen métodos para aumentar la actividad de Pax6 en un paciente que la necesite, que comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 En la presente memoria también se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de p53 en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de p53.

20 En la presente memoria también se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de p53 en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una composición farmacéutica que comprenda una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de p53.

25 En la presente memoria también se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de p53 en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de p53. Por ejemplo, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden aumentar la concentración de proteína 30 p53 mediante la inhibición de MDM2.

35 En la presente memoria también se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad del p53 en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una composición farmacéutica que comprenda una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de p53.

40 Por ejemplo, la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de p53 o la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de p53 es una enfermedad viral, enfermedad debida al envejecimiento, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus, trastorno respiratorio, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, trastorno ocular, retinopatía diabética, enfermedad retiniana, desprendimiento de retina, degeneración macular en adultos, glaucoma, cataratas, presbicia, enfermedad hepática, esteatohepatitis no alcohólica, infección por hepatitis crónica, trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson), trastorno que provoca un deterioro cognitivo, trauma que provoca una lesión cerebral o de la médula espinal, cáncer, cáncer secundario a una infección viral, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía asociada a un evento isquémico o traumático, trastorno autoinmunitario, trastorno asociado a una inflamación excesiva, pulpitis dental, enfermedad o trastorno mitocondrial, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, trastorno asociado con el estrés, artritis, osteoartritis, parto prematuro, trastorno que se beneficiaría de una disminución de la actividad glucolítica celular, daño del tejido muscular asociado con la hipoxia o la isquemia, trastorno de la coagulación sanguínea, infección fúngica, isquemia, dolor crónico asociado con enfermedad del cerebro y/o la médula espinal, hipertensión, alteración de la cicatrización de las heridas o cualquier combinación de los mismos.

45 En la presente memoria también se describen métodos para aumentar la cantidad y/o la actividad de p53 en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma. En la presente memoria también se describen métodos para aumentar la actividad de p53 en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma.

50 En la presente memoria también se describen métodos para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (por ejemplo, una enfermedad o afección relacionada con el HRSV), una enfermedad o

afección relacionada con un virus del herpes (por ejemplo, una enfermedad o afección relacionada con el HSV-1), una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Sirt6, una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6, una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Pax6, una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Pax6, una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de p53, o una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de p53, que comprende administrar a un paciente que tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (por ejemplo, una enfermedad o afección relacionada con el HRSV), una enfermedad o afección relacionada con un virus del herpes (por ejemplo, una enfermedad o afección relacionada con el HSV-1), una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Sirt6, una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6, una enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Pax6, una enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Pax6, una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el compuesto de ADPR es administrado por vía de administración tópica, oral, parenteral, mucosa o por inhalación. Por ejemplo, la ADPR tal como se describe en la presente memoria se administra por vía de administración por inhalación. Por ejemplo, la ADPR tal como se describe en la presente memoria se administra mediante administración tópica. Por ejemplo, la administración tópica se realiza en una superficie celular o tisular interior. Por ejemplo, la administración tópica en una superficie celular o tisular interior se realiza mediante aerosol, pulverización, administración oral, infusión o un método similar en cualquier superficie del tracto respiratorio. Por ejemplo, la administración tópica en una superficie celular o tisular interior se realiza mediante administración oral, infusión o enema en cualquier superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, desde la boca hasta el ano). Por ejemplo, la administración tópica en una superficie celular o tisular interior se realiza mediante inyección o infusión parenteral en cualquier órgano interno. Por ejemplo, la administración tópica se realiza en una superficie celular o tisular exterior, que incluye, pero no se limita a, la piel, los ojos, las uñas, el cabello o las orejas.

En una realización, la enfermedad o afección relacionada con el HRSV es un trastorno respiratorio o una infección viral de al menos un tejido del tracto respiratorio, que incluye, pero no se limita a, los ojos, el oído, la nariz, la boca, la faringe nasal, la orofaringe, la faringe, la laringe, la tráquea, los bronquios, los bronquiolos, los pulmones y los alvéolos.

Tal como se describe en la presente memoria, la enfermedad o afección relacionada con un virus del herpes (por ejemplo, la enfermedad o afección relacionada con el HSV-1) es un trastorno respiratorio o una infección viral de al menos un tejido del tracto respiratorio, que incluye, pero no se limita a, los ojos, el oído, la nariz, la boca, la faringe nasal, la orofaringe, la faringe, la laringe, la tráquea, los bronquios, los bronquiolos, los pulmones y los alvéolos.

Como se describe en la presente memoria, la enfermedad o afección asociada a la deficiencia de Sirt6 o la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad del Sirt6 es un trastorno respiratorio o una infección viral de al menos un tejido del tracto respiratorio, que incluye, entre otros, el ojo, el oído, la nariz, la boca, la faringe nasal, la orofaringe, la faringe, la laringe, la tráquea, los bronquios, los bronquiolos, los pulmones y alvéolos.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan métodos para tratar, gestionar o prevenir una infección en un paciente expuesto a una infección por el HRSV. En una realización específica, la ADPR está en forma de su sal de dilitio.

En una realización, la enfermedad o afección relacionada con el HRSV es un trastorno ocular. En ciertas realizaciones, el trastorno ocular es una infección por microorganismos de al menos un tejido del ojo, conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerosa, queratitis epitelial, queratitis estromal, uveítis, glaucoma agudo o blefaritis. En una realización específica, el trastorno ocular es queratoconjuntivitis infecciosa.

Tal como también se describe en la presente memoria, la enfermedad o afección relacionada con un virus del herpes (por ejemplo, la enfermedad o afección relacionada con el HSV-1) es un trastorno ocular. Por ejemplo, el trastorno ocular es una infección por microorganismos de al menos un tejido del ojo, conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerosa, queratitis epitelial, queratitis estromal, uveítis, glaucoma agudo o blefaritis. Por ejemplo, el trastorno ocular es queratoconjuntivitis infecciosa.

Tal como también se describe en la presente memoria, la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Sirt6 o la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6 es un trastorno ocular. Por ejemplo, el trastorno ocular es una infección por microorganismos de al menos un tejido del ojo, conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerosa, queratitis epitelial, queratitis estromal, uveítis, glaucoma agudo o blefaritis. Por ejemplo, el trastorno ocular es queratoconjuntivitis infecciosa.

En una realización, la enfermedad o afección relacionada con el HRSV es causada por una inflamación. En una realización específica, la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN (por ejemplo, la enfermedad o afección relacionada con el HRSV) es causada por una inflamación de la córnea y/o la conjuntiva. En una realización específica, la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN es causada por una inflamación del pulmón. En una realización

específica, la ADPR está en forma de su sal de dilitio.

Tal como también se describe en la presente memoria, la enfermedad o afección relacionada con un virus del herpes (por ejemplo, la enfermedad o afección relacionada con el HSV-1) es causada por una inflamación. Por ejemplo, la enfermedad o afección relacionada con un virus del herpes (por ejemplo, la enfermedad o afección relacionada con el

5 HSV-1) es causada por una inflamación de la córnea y/o la conjuntiva. Por ejemplo, la ADPR está en forma de su sal de dilitio.

Tal como también se describe en la presente memoria, la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Sirt6 o la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6 es causada por una inflamación. Por ejemplo, la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Sirt6 o la enfermedad o 10 afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6 es causada por la inflamación de la córnea y/o la conjuntiva. Por ejemplo, la ADPR está en forma de su sal de dilitio.

Tal como también se describe en la presente memoria, la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Pax6 o la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Pax6 es causada por una inflamación. Por ejemplo, la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de Sirt6 o la enfermedad o 15 afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de Sirt6 es causada por una inflamación de la córnea y/o la conjuntiva. Por ejemplo, la ADPR está en forma de su sal de dilitio.

Tal como también se describe en la presente memoria, la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de p53 o la enfermedad o afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de p53 es causada por una inflamación. Por ejemplo, la enfermedad o afección asociada a una deficiencia de p53 o la enfermedad o 20 afección tratable, gestionable o prevenible mediante el aumento de la actividad de p53 es causada por una inflamación de la córnea y/o la conjuntiva. Por ejemplo, la ADPR está en forma de su sal de dilitio.

En una realización, la etapa de administración comprende administrar ADPR y una sal metálica, en donde la cantidad total de ADPR y la sal metálica está en el intervalo de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 5 mg por dosis. En una realización, cada dosis está entre 10 microlitros y 200 microlitros. En otra realización, cada dosis está entre 25 20 microlitros y 80 microlitros.

En una realización, la etapa de administración comprende administrar la composición farmacéutica en forma de una solución. En una realización, la solución se administra al ojo de una a ocho veces al día. En una realización, la solución se administra al ojo de una a veinticuatro veces al día.

En una realización, el método comprende además la etapa de almacenar la composición durante al menos un mes, al 30 menos tres meses, al menos seis meses o al menos 1 año antes de la etapa de administración.

5.4 Terapia combinada

En ciertas realizaciones, la ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotópologo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica de la misma, pueden administrarse en combinación con otro medicamento. Dicha terapia combinada se puede lograr mediante la dosificación simultánea, 35 secuencial o independiente de los componentes individuales del tratamiento. Además, cuando se administra como un componente de dicha terapia combinada, la ADPR, tal como se describe en la presente memoria, y el otro medicamento pueden ser sinérgicos, de modo que la dosis diaria de uno o ambos componentes puede reducirse en comparación con la dosis de cualquiera de los componentes que normalmente se administraría como monoterapia. Alternativamente, cuando se administra como un componente de dicha terapia combinada, la ADPR, tal como se 40 describe en la presente memoria, y el otro medicamento pueden ser aditivos, de modo que la dosis diaria de cada uno de los componentes sea similar o igual a la dosis de cualquiera de los componentes que normalmente se administraría como monoterapia.

En ciertas realizaciones, el otro medicamento es un compuesto antiviral o una sal metálica. En algunas realizaciones, el otro medicamento es un compuesto antiviral. En algunas realizaciones, el otro medicamento es Abacavir, Aciclovir, 45 (Aciclovir), Adefovir, Amantadina, Amprenavir, Ampligen, Arbidol, Atazanavir, Balavir, Cidofovir, Dolutegravir, Darunavir, Delavirdina, Didanosina, Docosanol, Edoxudina, Efavirenz, Elvitegravir, Emtricitabina, Enfuvirtida, Entecavir, Ecoliever, Famciclovir, Fomivirsen, Fosamprenavir, Foscarnet, Fosfonet, Ganciclovir, Ibacicabina, Imunovir, Idoxuridina, Imiquimod, Indinavir, Inosina, Interferón tipo III, Interferón tipo II, Interferón tipo I, Interferón, Lamivudina, Lopinavir, Loviride, Maraviroc, Moroxidina, Metisazona, Nelfinavir, Nevirapina, Nexavir, Nitazoxanida, Norvir, 50 Oseltamivir, Peginterferón alfa-2a, Penciclovir, Peramivir, Pleconaril, Podofilotoxina, Raltegravir, Ribavirina, Rimantadina, Ritonavir, Piramidina, Saquinavir, Sofosbuvir, Estavudina, Telaprevir, Tenofovir, Tenofovir disoproxilo, Tipranavir, Trifluridina, Trizivir, Tromantadina, Truvada, Valaciclovir, Valganciclovir, Vicitriroc, Vidarabina, Viramidina, Zalcitabina, Zanamivir o Zidovudina. En algunas realizaciones, el otro medicamento es Ribavirina, Cidofovir, Aciclovir o Ganciclovir. En una realización específica, el otro medicamento es Ribavirina.

55 En ciertas realizaciones, el otro medicamento es una sal de litio, zinc, cobalto o cobre. En ciertas realizaciones, el otro medicamento es benzoato de litio, bromuro de litio, cloruro de litio, sulfato de litio, tetraborato de litio, acetato de litio, cloruro de zinc, bromuro de zinc, cloruro de cobalto, bromuro de cobre ($CuBr_2$), cloruro de cobre

(CuCh) o sulfato de cobre. En una realización específica, el otro medicamento es el cloruro de litio.

5.5 Dosis y regímenes de dosificación

En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección relacionada con el HRSV puede tratarse administrando a un paciente que tenga o corra el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección descrita en la presente memoria de 5 aproximadamente 0.0001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 5.0 mg/kg de ADPR, o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender de aproximadamente el 0.00001 al 100 %, tal como del 0.001 al 10 % o del 0.01 % al 2 % en peso de ADPR, o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección relacionada con el HRSV puede tratarse administrando a un paciente que tenga o corra el riesgo de desarrollar la enfermedad o afección descrita en la presente memoria una cantidad de aproximadamente 0.005 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 0.1 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5.0 mg, de 0.1 mg a aproximadamente 1 mg de ADPR, o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente 20 aceptable de la misma. En una realización, la concentración de ADPR, o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, está en el intervalo de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. En otra realización, la concentración de ADPR, o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, está en el intervalo de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml.

25 En algunas de estas realizaciones, la ADPR tal como se describe en la presente memoria se administra por vía de administración tópica, oral, parenteral, mucosa o por inhalación. En una realización, la ADPR tal como se describe en la presente memoria se administra por vía de administración por inhalación. En un caso, la ADPR tal como se describe en la presente memoria se administra mediante administración tópica. En una realización, la administración tópica se realiza en una superficie celular o tisular interior. En una realización específica, la administración tópica en una superficie celular o tisular interior se realiza mediante aerosol, nebulización, pulverización, administración oral, infusión 30 intratraqueal, intrabronquial o infusión en una superficie del tracto respiratorio. En otra realización específica, la administración tópica en una superficie celular o tisular interior se realiza mediante administración oral, infusión o enema en cualquier superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, desde la boca hasta el ano). En otra realización específica, la administración tópica en una superficie celular o tisular interior se realiza mediante inyección o infusión parenteral en cualquier órgano interno. En otra realización, la administración tópica se realiza en una superficie celular 35 o tisular exterior. En una realización, la superficie celular o tisular exterior incluye, pero no se limita a, la superficie de la piel, los ojos, las uñas, el cabello o las orejas. En una realización específica, la ADPR tal como se describe en la presente memoria se administra por vía tópica en una concentración que varía de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. En otra realización, la ADPR tal como se describe en la presente memoria se administra por vía tópica en una concentración que varía de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml. En algunas 40 realizaciones, la administración se realiza mediante infusión intravenosa, intraarterial o intraductal.

45 En ciertas realizaciones, la enfermedad o afección relacionada con el HRSV se puede tratar administrando a un paciente que tenga o corra el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección tal como se describe en la presente memoria una dosis diaria de aproximadamente 0.005 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 0.1 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5.0 mg, de 0.1 mg a aproximadamente 1 mg de ADPR, o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma. En una realización, la concentración de ADPR, o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, está en el intervalo de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. En otra realización, la concentración de ADPR, o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, está en el intervalo de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml. En algunas de estas realizaciones, la ADPR tal como se describe en la presente memoria se administra por vía de administración tópica, oral, parenteral, mucosa o por inhalación. En una realización, la ADPR tal como se describe en la presente memoria se administra por vía de administración por inhalación. En una realización, la ADPR tal como se describe en la presente memoria se administra mediante administración tópica. En una realización, la administración tópica se realiza en una superficie celular o tisular interior. En una realización específica, la administración tópica en una superficie celular o tisular interior se realiza mediante aerosol, pulverización, administración oral, infusión o método similar en cualquier superficie del tracto respiratorio. En otra realización específica, la administración tópica en una superficie celular o tisular interior se realiza mediante administración oral, infusión o enema en cualquier superficie del tracto gastrointestinal (por ejemplo, desde la boca hasta el ano). En otra realización específica, la administración tópica en una superficie celular o tisular 50 55 60

interior se realiza mediante inyección o infusión parenteral en cualquier órgano interno. En otra realización, la administración tópica se realiza en una superficie celular o tisular exterior, que incluye, pero no se limita a, la piel, los ojos, las uñas, el cabello o las orejas. En una realización específica, la ADPR tal como se describe en la presente memoria se administra por vía tópica en una concentración que varía de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. En otra realización, la ADPR tal como se describe en la presente memoria se administra por vía tópica en una concentración que varía de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml.

La idoneidad de la ADPR, o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, para el tratamiento, la gestión o la prevención de una enfermedad o afección relacionada con el HRSV puede confirmarse mediante el uso de los ensayos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, la infección por un HRSV se puede diagnosticar mediante un cultivo viral, una prueba de detección de antígenos o una prueba de reacción en cadena de la polimerasa.

5.6 Composiciones farmacéuticas

En la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, eficaces para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con el HRSV.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es eficaz para tratar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con el HRSV.

Las composiciones farmacéuticas se pueden usar en la preparación de formas de dosificación unitarias individuales. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la presente invención comprenden ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la presente invención se pueden preparar mediante cualquier método conocido o eficaz para formular o fabricar la forma de producto seleccionada. Por ejemplo, la ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, pueden formularse junto con excipientes, diluyentes o vehículos comunes y formarse en tabletas, cápsulas, soluciones, suspensiones, emulsiones, microemulsiones, nanoemulsiones, jarabes, elixires, pulverizaciones, polvos, aerosoles (por ejemplo, aerosoles en polvo seco, aerosoles líquidos), medios de disolución (por ejemplo, tabletas, películas, tiras de disolución rápida), supositorios, pomadas o cualquier otra forma de dosificación adecuada. En una realización específica, la composición farmacéutica está en forma de una solución.

Los ejemplos no limitativos de excipientes, diluyentes y vehículos adecuados incluyen: cargas y extendedores como almidón, azúcares, manitol y derivados silícos; agentes aglutinantes tales como carboximetilcelulosa y otros derivados de la celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona; agentes humectantes como glicerol; agentes desgregantes como carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; agentes para retrasar la disolución como parafina; aceleradores de la reabsorción como compuestos de amonio cuaternario; agentes tensoactivos como alcohol acetílico, monoestearato de glicerol; vehículos adsorbentes como caolín y bentonita; vehículos como propilenglicol y alcohol etílico, y lubricantes como talco, estearato de calcio y magnesio y polietilglicoles sólidos.

Al igual que las cantidades y los tipos de excipientes, la cantidad y el tipo específico de ADPR descritos en la presente memoria en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores que incluyen, pero no se limitan a, la vía por la que se administrará a los pacientes. En ciertas realizaciones, la administración de la composición farmacéutica o forma de dosificación que comprende ADPR, o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, puede realizarse por vía tópica, oral, parenteral, mucosa o por inhalación. Tal como se usa en la presente memoria, el término "parenteral" incluye inyecciones intravítreas, intraoculares, intracorneales, subcutáneas, intradérmicas e intravasculares, tales como inyecciones intravenosas, intraarteriales, intramusculares, intraluminales y cualquier otra técnica de inyección o infusión similar. En ciertas realizaciones, la ADPR, o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, se pueden administrar por vía oral, tal como en una tableta, cápsula o formulación líquida. En ciertas realizaciones, la ADPR, o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, se pueden administrar por vía tópica. En ciertas realizaciones, la ADPR, o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación.

La administración tópica, tal como se describe en la presente memoria, incluye aplicar una cantidad eficaz de ADPR, o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, en cualquier superficie mucosa y/o epitelial del cuerpo, incluida las asociadas con, pero sin limitarse a, la piel, ojos, orejas, nariz, senos paranasales, boca, labios, faringe, laringe, epiglotis, tráquea, bronquios, bronquiolos, alvéolos, esófago, estómago, intestinos, colon, recto, ano, vagina, cuello uterino y cualquier otra parte del cuerpo dermatológico, gastrointestinal, vías respiratorias y/o genitourinarias.

Además, la ADPR, o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, también se pueden formular como formas de dosificación de liberación sostenida o prolongada que incluyen una forma de dosificación que libera el ingrediente activo solo o preferiblemente en una parte particular

del tracto intestinal, preferiblemente durante un período de tiempo extendido o prolongado para mejorar aún más la eficacia. En una realización, la ADPR, tal como se describe en la presente memoria, se formula como una forma de dosificación de liberación sostenida o prolongada que incluye una forma de dosificación que libera el ingrediente activo solo o preferiblemente en una parte particular del tracto respiratorio, preferiblemente durante un período de tiempo extendido o prolongado para mejorar aún más la eficacia. Los revestimientos, envolturas y matrices protectoras en dicha forma de dosificación pueden producirse, por ejemplo, a partir de sustancias poliméricas o ceras bien conocidas en la técnica farmacéutica.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden ADPR, en donde la cantidad de ADPR en la composición farmacéutica está en el intervalo de aproximadamente el 0.0001 % p/p a aproximadamente el 100 % p/p de la composición farmacéutica. En una realización, la cantidad de ADPR en la composición farmacéutica está en el intervalo de aproximadamente el 0.0001 % p/p a aproximadamente el 90 % p/p, de aproximadamente el 0.0001 % p/p a aproximadamente el 80 % p/p, de aproximadamente el 0.0001 % p/p a aproximadamente el 70 % p/p, de aproximadamente el 0.0001 % p/p a aproximadamente el 60 % p/p, de aproximadamente el 0.0001 % p/p a aproximadamente el 50 % p/p, de aproximadamente el 0.0001 % p/p a aproximadamente el 40 % p/p, de aproximadamente el 0.0001 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p, de aproximadamente el 0.0001 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p, o de aproximadamente el 0.0001 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p de la composición farmacéutica.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden ADPR, en donde la cantidad de ADPR en la composición farmacéutica está en el intervalo de aproximadamente el 0.001 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p de la composición farmacéutica. En una realización, la cantidad de ADPR en la composición farmacéutica está en el intervalo de aproximadamente el 0.001 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, de aproximadamente el 0.001 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, de aproximadamente el 0.001 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p, de aproximadamente el 0.001 % p/p a aproximadamente el 1 % p/p, de aproximadamente el 0.001 % p/p a aproximadamente el 0.5 % p/p, de aproximadamente el 0.001 % p/p a aproximadamente el 0.1 % p/p, de aproximadamente el 0.001 % p/p a aproximadamente el 0.05 % p/p, de aproximadamente el 0.001 % p/p a aproximadamente el 0.01 % p/p, de aproximadamente el 0.001 % p/p a aproximadamente el 0.005 % p/p, de aproximadamente el 0.005 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, de aproximadamente el 0.005 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, de aproximadamente el 0.005 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, de aproximadamente el 0.005 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p, de aproximadamente el 0.005 % p/p a aproximadamente el 1 % p/p, de aproximadamente el 0.005 % p/p a aproximadamente el 0.5 % p/p, de aproximadamente el 0.005 % p/p a aproximadamente el 0.1 % p/p, de aproximadamente el 0.005 % p/p a aproximadamente el 0.05 % p/p, de aproximadamente el 0.005 % p/p a aproximadamente el 0.01 % p/p, de aproximadamente el 0.005 % p/p a aproximadamente el 0.01 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, de aproximadamente el 0.01 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, de aproximadamente el 0.01 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, de aproximadamente el 0.01 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p, de aproximadamente el 0.01 % p/p a aproximadamente el 1 % p/p, de aproximadamente el 0.01 % p/p a aproximadamente el 0.5 % p/p, de aproximadamente el 0.01 % p/p a aproximadamente el 0.05 % p/p, de aproximadamente el 0.05 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, de aproximadamente el 0.05 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p, de aproximadamente el 0.05 % p/p a aproximadamente el 1 % p/p, de aproximadamente el 0.05 % p/p a aproximadamente el 0.1 % p/p, de aproximadamente el 0.05 % p/p a aproximadamente el 0.1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, de aproximadamente el 0.1 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, de aproximadamente el 0.1 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, de aproximadamente el 0.1 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p, de aproximadamente el 0.1 % p/p a aproximadamente el 1 % p/p, de aproximadamente el 0.1 % p/p a aproximadamente el 0.5 % p/p, de aproximadamente el 0.5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, de aproximadamente el 0.5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p, de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, de aproximadamente el 3 % p/p, de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 7 % p/p, de aproximadamente el 7 % p/p, o de aproximadamente el 7 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p de la composición farmacéutica.

En una realización, la cantidad de ADPR en la composición farmacéutica está en el intervalo de aproximadamente el 0.01 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p de la composición farmacéutica. En una realización, la cantidad de ADPR en la composición farmacéutica está en el intervalo de aproximadamente el 0.1 % p/p a aproximadamente el 2.5 % p/p de la composición farmacéutica. En otra realización, la cantidad de ADPR en la composición farmacéutica está en el intervalo de aproximadamente el 0.5 % p/p a aproximadamente el 2 % p/p de la composición farmacéutica.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria comprende: (i) ADPR de dilitio o un solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo de la misma, y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde la cantidad de ADPR de dilitio en la composición farmacéutica está en el intervalo de aproximadamente el 0.001 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p de la composición farmacéutica.

- En una realización, en la presente memoria se proporciona una composición farmacéutica adecuada para la administración tópica en los ojos, el tracto respiratorio y/o el tracto gastrointestinal, eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de una infección por un virus ARN o un trastorno asociado a una deficiencia de Sirt6 en al menos un tejido del ojo, el tracto respiratorio y/o el tracto gastrointestinal, en donde la composición farmacéutica comprende ADPR, en donde la cantidad de ADPR está en el intervalo de aproximadamente el 0.001 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p de la composición farmacéutica.
- 5 En una realización, la profilaxis es la profilaxis de la infección después de abrasión corneal o cirugía ocular.
- En una realización, la composición farmacéutica es adecuada para su administración en los ojos. En una realización específica, la composición farmacéutica adecuada para su administración en los ojos comprende además un anestésico tópico que alivia el dolor. En una realización, el anestésico tópico es proparacaína, lidocaína, tetracaína o combinaciones de las mismas.
- 10 En una realización, la composición farmacéutica comprende además un potenciador de la penetración que mejora la penetración de la ADPR en los tejidos del ojo, el tracto respiratorio, la vagina, el cuello uterino, la piel o el tracto gastrointestinal. En una realización específica, el potenciador de la penetración es un anestésico tópico.
- En una realización, la composición farmacéutica comprende además un conservante antimicrobiano. En una realización, el conservante antimicrobiano es tetraborato de sodio, ácido bórico, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, EDTA, ácido sóblico, Onomer M o combinaciones de los mismos. En una realización, la cantidad de conservante antimicrobiano en la composición farmacéutica está en el intervalo de aproximadamente el 0.001 % p/p a aproximadamente el 1.0 % p/p en peso de la composición farmacéutica.
- 15 20 En una realización específica, la composición farmacéutica está en forma de una solución.
- En una realización, la composición farmacéutica comprende además un codisolvente/agente tensioactivo. En una realización, el codisolvente/agente tensioactivo es polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, Pluronic F68, Pluronic F84, Pluronic P103, ciclodextrina, tiloxapol o combinaciones de los mismos. En una realización, la cantidad del codisolvente/agente tensioactivo en la composición farmacéutica está en el intervalo de aproximadamente el 0.01 % p/p a aproximadamente el 2 % p/p de la composición farmacéutica.
- 25 En una realización, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes que aumentan la viscosidad. En una realización, el agente que aumenta la viscosidad es alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmelulosa, polietilenglicol o combinaciones de los mismos. En una realización, la cantidad del agente que aumenta la viscosidad en la composición farmacéutica está en el intervalo de aproximadamente el 0.01 % p/p a aproximadamente el 2 % p/p de la composición farmacéutica. En una realización específica, la composición farmacéutica está en forma de una solución.
- 30 35 En una realización, la composición farmacéutica está en forma de una solución, suspensión, emulsión, pomada, crema, gel o una formulación de liberación controlada/liberación sostenida. En una realización, la composición farmacéutica está en forma de una solución, suspensión, emulsión, microemulsión, nanoemulsión, jarabe, elixir, polvo seco, aerosol, aerosol líquido, tableta o medio de disolución. En una realización, el medio de disolución es una tableta, película o tira de disolución rápida. En una realización, la composición farmacéutica está en forma de una solución acuosa.
- 5.6.1 Formulaciones oculares tópicas
- En ciertas realizaciones, una formulación farmacéutica arriba descrita puede ajustarse específicamente para su aplicación tópica en los ojos. En ciertas realizaciones específicas, en la presente memoria se describen formulaciones farmacéuticas que comprenden ADPR tal como se describe en la presente memoria como soluciones o suspensiones oftálmicas tópicas (colirios), que normalmente están disponibles como una solución estéril e isotónica (*es decir*, un pH entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8, entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8, o de aproximadamente 7.4), que opcionalmente comprenden además un conservante y/o un potenciador de la viscosidad.
- 40 45 El término “colirio”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una formulación farmacéutica líquida que se administra en forma de gotas en la superficie externa del ojo y que tiene un efecto local en el segmento posterior del ojo, incluidas las coroides, el epitelio pigmentario de la retina, la retina, la mácula, la fóvea, el nervio óptico y el humor vítreo.
- 50 Por consiguiente, en ciertas realizaciones, una formulación farmacéutica proporcionada en la presente memoria que comprende ADPR tal como se describe en la presente memoria puede formularse con agua purificada y ajustarse para tener en cuenta el pH fisiológico y la isotonicidad. Los ejemplos de agentes tampón para mantener o ajustar el pH incluyen, pero no se limitan a, tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Algunos ejemplos de ajustadores de la tonicidad son el cloruro de sodio, el manitol y la glicerina.
- 55 La formulación en colirio se divide entonces opcionalmente en partes alícuotas en una pluralidad de cartuchos individuales desechables estériles, cada uno de los cuales es adecuado para la dosificación unitaria, o en un único

cartucho para la dosificación unitaria. Un cartucho desechable único de este tipo puede ser, por ejemplo, un dispensador de volumen específico cónico o cilíndrico, con un recipiente que tiene paredes laterales que se pueden apretar en una dirección radial con respecto a un eje longitudinal para dispensar el contenido del recipiente desde el mismo por un extremo del recipiente. Dichos recipientes desechables se pueden usar para dispensar colirios de 0.3 a 0.4 ml por unidad de dosificación, y se pueden adaptar idealmente para la administración de colirios.

Las soluciones o suspensiones oftálmicas en forma de colirios también se pueden envasar en forma de dosis múltiples, por ejemplo, como una botella de plástico con un cuentagotas. En dichas formulaciones se añaden opcionalmente conservantes para evitar la contaminación microbiana después de abrir el recipiente. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a: tetraborato de sodio, ácido bórico, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato disódico, ácido sóblico, polyquaternium-1 u otros agentes conocidos por los expertos en la materia, estando todos ellos contemplados para su uso en la presente invención. Las formulaciones que contienen conservantes pueden comprender de aproximadamente el 0.001 a aproximadamente el 1.0 % en peso/volumen del conservante.

En ciertas realizaciones se pueden añadir polímeros a soluciones o suspensiones oftálmicas para aumentar la viscosidad del vehículo, prolongando así el contacto de la solución o suspensión con la córnea y mejorando la biodisponibilidad. En ciertas realizaciones, dichos polímeros se seleccionan entre derivados de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa), dextrano 70, gelatina, polioles, glicerina, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polisorbato 80, propilenglicol, alcohol polivinílico y povidona, o una combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, las soluciones o suspensiones oftálmicas descritas en la presente memoria pueden comprender además un estabilizador/solubilizante tal como una ciclodextrina. En algunas de estas realizaciones, la ciclodextrina se selecciona entre α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina y dimetil- γ -ciclodextrina.

En ciertas realizaciones, una formulación farmacéutica como se describe en la presente memoria, tal como una formulación farmacéutica que comprende ADPR como se describe en la presente memoria, puede administrarse en una formulación de solución o suspensión oftálmica de liberación sostenida.

En ciertas realizaciones, una formulación farmacéutica como se describe en la presente memoria, tal como una formulación farmacéutica que comprenda ADPR tal como se describe en la presente memoria, puede formularse para su administración a través de un sistema de administración de fármacos oculares, tal como, pero sin limitarse a, una forma de dosificación coloidal, tal como nanopartículas, nanomicelas, liposomas, microemulsiones, geles bioadhesivos y alternativas basadas en sellantes de fibrina para mantener los niveles del fármaco en el sitio objetivo. Otros sistemas de administración de fármacos oculares incluyen las lentes de contacto liberadoras de fármacos, la administración de fármacos mediada por ultrasonidos, la ionoforesis ocular y las microagujas revestidas de fármacos.

En ciertas realizaciones, la frecuencia de administración puede variar en gran medida. Dependiendo de las necesidades de cada individuo y de la gravedad de la enfermedad que haya de ser tratada, dicha administración puede realizarse una vez cada 6 meses, una vez cada 5 meses, una vez cada 4 meses, una vez cada 3 meses, una vez cada 2 meses, una vez al mes, una vez cada 3 semanas, una vez cada 2 semanas, una vez a la semana, una vez cada 6 días, una vez cada 5 días, una vez cada 4 días, una vez cada 3 días, una vez cada 2 días o una vez al día.

En ciertas realizaciones, la frecuencia de administración puede variar mucho, dependiendo de las necesidades de cada individuo y de la gravedad de la enfermedad que haya de ser tratada, dicha administración puede ser de aproximadamente una vez a la semana a aproximadamente diez veces al día, tal como de aproximadamente tres veces a la semana a aproximadamente tres veces al día, o una o dos veces al día.

5.6.2 Formulaciones para administración intranasal o por inhalación

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria se administra por vía intranasal o por inhalación en el tracto respiratorio. La composición farmacéutica se puede proporcionar en forma de aerosol o solución para su administración utilizando un recipiente presurizado, una bomba, un pulverizador o un atomizador, tal como un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina, o un nebulizador, solo o en combinación con un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3-heptafluoropropano. La composición farmacéutica también se puede proporcionar en forma de polvo seco para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, que incluye quitosano o ciclodextrina.

Las soluciones o suspensiones para su uso en un recipiente presurizado, una bomba, un pulverizador, un atomizador o un nebulizador se pueden formular de modo que contengan etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del ingrediente activo proporcionado en la presente memoria; un propelente como disolvente; y/o un agente tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o ácido oligoláctico.

La composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria se puede micronizar hasta un tamaño adecuado para su administración por inhalación, tal como aproximadamente 50 micrómetros o menos, o aproximadamente 10

micrómetros o menos. Las partículas de dichos tamaños se pueden preparar utilizando un método de trituración conocido por los expertos en la materia, tal como la molienda por chorro en espiral, la molienda por chorro en lecho fluido, el procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, la homogeneización a alta presión o el secado por pulverización.

- 5 Las cápsulas, blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de modo que contengan una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria; una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador del rendimiento, como L-leucina, manitol o esteárate de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato. Otros excipientes o vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.
- 10 10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para la administración por inhalación/intranasal pueden comprender además un saborizante adecuado, tal como mentol y levomentol; y/o edulcorantes, tales como sacarina y sacarina sódica.

5.6.3 Formulaciones orales

15 15 Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración oral se pueden proporcionar como formas de dosificación individuales, tales como, pero sin limitarse a, tabletas (por ejemplo, tabletas masticables), comprimidos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse mediante métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la materia.

20 20 Las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente memoria se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral de líquidos o aerosoles incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, polvos, tabletas, cápsulas y comprimidos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgéregantes.

25 25 En una realización, las formas de dosificación oral son tabletas o cápsulas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. En otra realización, las tabletas se pueden revestir mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Dichas formas de dosificación se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando de manera uniforme e íntima los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego dando forma al producto en la presentación deseada si es necesario.

30 30 Por ejemplo, una tableta se puede preparar por compresión o moldeo. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma fluida, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente.

35 35 Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, desintegrantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, fécula de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmelcelulosa (por ejemplo, nº 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de las mismas.

40 40 45 Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (comercializados por FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica comercializada como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM. Otras formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina silicificada, tal como los materiales comercializados como PROSOLV 50, PROSOLV 90, PROSOLV HD90, PROSOLV 90 LM y mezclas de los mismos.

50 50 55 Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas está presente, en una realización, entre aproximadamente el 50 y aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

En ciertas realizaciones, las cargas pueden incluir, pero no se limitan a, copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Dichos copolímeros en bloque pueden comercializarse como POLOXAMER o PLURONIC, e incluyen, pero no se limitan a, POLOXAMER 188 NF, POLOXAMER 237 NF, POLOXAMER 338 NF, POLOXAMER 437 NF y mezclas de los mismos.

- 5 En ciertas realizaciones, las cargas pueden incluir, pero no se limitan a, isomalt, lactosa, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, eritritol y mezclas de los mismos.

Se pueden usar desintegrantes en las composiciones para proporcionar tabletas que se desintegran cuando se exponen a un entorno acuoso. Las tabletas que contienen demasiado desintegrante pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que los que contienen muy poco pueden no desintegrarse a la velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, se puede usar una cantidad suficiente de desintegrante que no sea ni demasiado grande ni demasiado pequeña como para alterar de manera perjudicial la liberación de los ingredientes activos para formar formas de dosificación oral sólidas. La cantidad de desintegrante utilizada varía en función del tipo de formulación, y es fácilmente apreciable para los expertos en la materia. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente el 0.5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de desintegrante, o de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de desintegrante.

10 Los desintegrantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algírico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, povidona, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato de almidón de sodio, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de las mismas.

- 15 20 Los agentes deslizantes que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Los agentes deslizantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto pirogénico de dióxido de silicio coloidal comercializado por Cabot Co. de Boston, MA) y mezclas de los mismos. Si se usan, los agentes deslizantes se pueden usar en una cantidad inferior a aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

25 30 35 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, semilla de algodón, cacahuete, maíz, aceites de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

40 Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

45 Las suspensiones, además de los inhibidores activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilen sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

6. EJEMPLOS

- 50 45 6.1 Ejemplo 1. Inhibición de la replicación del HRSV por Li₂-ADPR en células A549

Preparación y manipulación del fármaco: La Li₂-ADPR, 250 mg, en un vial de vidrio, se recibió en forma de polvo y se almacenó a -20 °C en la oscuridad hasta su uso. El día del experimento, la Li₂-ADPR se solubilizó a 250 mg/ml utilizando 1 ml de agua destilada, desionizada y esterilizada en autoclave. La Li₂-ADPR solubilizada se diluyó adicionalmente hasta alcanzar concentraciones objetivo de 2.7 mg/ml, 0.9 mg/ml, 0.3 mg/ml y 0.1 mg/ml en medios de crecimiento del virus (DMEM, suero fetal bovino al 2.5 % y antibiótico).

55 Inoculación y tratamiento: Se utilizaron 250 pfu (unidad formadora de placa) del RSV que codifica un gen indicador de la luciferasa de *Renilla* para inocular las células A549 en una placa de 96 pocillos durante 2 horas a 37 °C. Posteriormente, el inóculo se sustituyó por 200 µl de medio de crecimiento de virus fresco que contenía las concentraciones objetivo de Li₂-ADPR arriba descritas y se incubó a 37 °C. Cada día se añadieron a las muestras restantes medios frescos que contenían las mismas concentraciones de fármaco objetivo. A las 24 y 48 horas después de la infección, las células se lisaron y se analizaron para determinar la luciferasa, según lo descrito por el fabricante (*Renilla Luciferase Assay System*; Promega). Las muestras se transfirieron a una placa negra sólida de 96 pocillos y

se cuantificó la luminiscencia utilizando un lector de microplacas del sistema PE Wallac Victor 2 1420-012. Los ensayos se realizaron por triplicado. Los datos se representaron gráficamente utilizando el software GraphPad Prism.

Conclusión: La Li₂-ADPR fue capaz de inhibir la replicación del RSV en células A549. Los efectos dependieron de la dosis y la mayor inhibición de la replicación del RSV se observó cuando se utilizó la concentración más alta del fármaco (2.7 mg/ml; una diferencia de ~ cinco veces). También se observó una inhibición de la replicación del RSV a la concentración más baja del fármaco (0.1 mg/ml; diferencia del doble).

6.2 Ejemplo 2. Reducción de la infección celular del HRSV por Li₂-ADPR en células A549

Imágenes: Se usaron 250 pfu (unidad formadora de placa) del RSV que codifica un gen indicador de la proteína fluorescente verde para inocular células A549 en una placa de 96 pocillos, como en el Ejemplo 1 (más arriba). Las imágenes se tomaron todos los días a la misma hora que la arriba indicada. Se tomaron imágenes de campo brillante y fluorescencia con aumentos de 10x utilizando un microscopio digital invertido EVOS fl AMG. Se contaron las células infectadas.

Conclusión: La Li₂-ADPR redujo significativamente el porcentaje de células A549 infectadas por el HRSV. Los efectos dependieron de la dosis y la mayor reducción de la infección por HRSV se observó cuando se utilizó la concentración más alta del fármaco (2.7 mg/ml; reducción del ~ 85 %). También se observó una inhibición de la replicación del HRSV a la concentración más baja del fármaco (0.1 mg/ml; reducción del ~ 50 %).

6.3 Ejemplo 3. Reducción de la infección celular del HRSV por Li₂-ADPR en células epiteliales primarias de las vías respiratorias humanas

Preparación y manipulación del fármaco: La Li₂-ADPR, 250 mg, en un vial de vidrio, se recibió en forma de polvo y se almacenó a -20 °C en la oscuridad hasta su uso. La Li₂-ADPR se solubilizó a 250 mg/ml utilizando 1 ml de agua destilada, desionizada y esterilizada en autoclave. La Li₂-ADPR solubilizada se diluyó adicionalmente hasta alcanzar concentraciones objetivo de 2.7 mg/ml y 0.9 mg/ml en medios de crecimiento de virus (DMEM, suero fetal bovino al 2.5 % y antibiótico).

Inoculación y tratamiento: Se utilizaron 250 pfu (unidad formadora de placa) del RSV que codifica un gen indicador de la luciferasa de Renilla para inocular la superficie apical de los cultivos del epitelio de las vías respiratorias humanas (HAE) durante 2 horas a 37 °C. Posteriormente se retiró el inóculo y se añadieron 500 µl de medio de crecimiento de HAE fresco que contenía las concentraciones indicadas de Li₂-ADPR a la superficie basolateral de los cultivos. Los cultivos se incubaron a 37 °C. Cada día se añadieron a los cultivos medios frescos que contenían las concentraciones objetivo del fármaco. Los datos se representaron gráficamente utilizando el software GraphPad Prism.

Ensayo de replicación/propagación del virus: 24 y 72 horas después de la inoculación se lisaron los cultivos y se analizó la actividad de la luciferasa según lo descrito por el fabricante (Renilla Luciferase Assay System; Promega). A continuación se transfirieron a una placa negra sólida de 96 pocillos y se cuantificó la luminiscencia utilizando un lector de microplacas del sistema PE Wallac Victor 2 1420-012. Los ensayos se realizaron por triplicado.

Conclusión: La Li₂-ADPR fue capaz de inhibir significativamente la replicación del RSV en los cultivos de HAE. Los efectos dependieron de la dosis y la mayor inhibición de la replicación del RSV se observó cuando se utilizó la concentración más alta del fármaco (2.7 mg/ml).

6.4 Ejemplo 4. Efecto de la ADPR (sal sódica) sobre la inhibición en placa contra el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), cepa KOS (ejemplo de referencia)

Antecedentes: La sal sódica de adenosina 5'-difosforribosa, Sigma A0752-100 mg, lote SLBJ4805V, en un vial de 100 mg ("Muestra") se solubilizó hasta una concentración de 120 mg/ml en agua para irrigación. El mismo día se estableció un ensayo de inhibición de la placa del virus del herpes. El resto de la muestra solubilizada se puso en oscuridad a 4 °C hasta su uso.

Diluciones: La solución de la muestra se diluyó 1:40 en un medio de crecimiento de virus para la primera dilución de la muestra de 3 mg/ml. Se realizaron cinco diluciones escalonadas adicionales en el medio de crecimiento de virus específico para generar 1 mg/ml, 300 µg/ml, 100 µg/ml, 30 µg/ml y 10 µg/ml, y placas de 6 pocillos etiquetadas según la Tabla 1.

Tabla 1. Etiquetado de muestras

Etiqueta de muestra en fotografías de placa	Concentración de muestra
1PR (HSV)	3 mg/ml
2PR (HSV)	1 mg/ml
3PR (HSV)	300 µg/ml
4PR (HSV)	100 µg/ml
5PR (HSV)	30 µg/ml
6PR (HSV)	10 µg/ml

Estrategia: Se sembraron células Vero a razón de 1×10^5 por cm^2 en placas de 6 pocillos. Después de 18 horas se retiró el medio de crecimiento de cada pocillo de células preparado y se añadió 1 ml de cada dilución de la muestra.

- 5 Tras incubar una hora a 37°C , se añadieron aproximadamente 60 unidades formadoras de placa de la cepa KOS del HSV-1 por pocillo. Se permitió que el virus se adsorbiera en las células durante dos horas y, a continuación, se aspiró el medio de las monocapas y se sustituyó por un medio de crecimiento de herpes que contenía diluciones de muestra según la Tabla 1, y agarosa. Tras tres días de incubación a 37°C , se fijaron las monocapas, se retiró la agarosa, se tiñeron con violeta cristalino y se contaron las placas.

Véanse los recuentos de placas en la Tabla 2 y las imágenes de las placas en la Figura 4.

- 10 Toxicidad: La toxicidad se evaluó según los siguientes criterios y se registró en la Tabla 2, y se utilizó para evaluar los efectos de las diluciones de la muestra en monocapas celulares al finalizar el ensayo el último día.

0 - Sin citotoxicidad

1 - Ligero adelgazamiento de las células en comparación con los pocillos de control de células

- 15 2 - Adelgazamiento moderado de las células en comparación con los pocillos de control de células, tinción moderadamente menos intensa de las células en comparación con los pocillos de control de células, se ven placas virales

3 - Adelgazamiento extremo de las células en comparación con los pocillos de control de células sin células presentes, tinción extremadamente menos intensa de las células en comparación con los pozos de control de células con ausencia de tinción debido a la falta de células, no son visibles placas virales.

- 20 Resultados: Se produjo una inhibición del número y tamaño de placa con la mayor dilución de la muestra (3 mg/ml), con efectos menores a concentraciones más bajas. La monocapa no se vio afectada, según se comprobó al microscopio mediante una dilución de 3 mg/ml de la muestra antes de la fijación, pero era algo friable y se desprendió cuando la capa de agarosa se desprendió por golpe.

Tabla 2. Recuento de placas para el HSV-1

Concentración de muestra	Recuento de placas sin procesar del HSV-1	Grado de toxicidad en células Vero
3 mg/ml	39. 47	0
1 mg/ml	51. 42	0
300 µg/ml	56. 51	0
100 µg/ml	51. 54	0
30 µg/ml	57. 35	0
10 µg/ml	60. 46	0
Sin muestra	64. 56	0

Control de aciclovir HSV-1		
50 μ M	0. 0	0
2 μ M	0. 0	0
0.1 μ M	56. 53	0

Fármacos de Control. El fármaco de control (aciclovir) y las concentraciones utilizadas se enumeran en la Tabla 2.

6.5 Ejemplo 6.5 Activación de Sirt6 mediante Li₂-ADPR (ejemplo de referencia)

Estudios anteriores (Pan et al., 2011, J. Biol. Chem., 286 (16): 14575-14587) han indicado que la ADPR, como entidad distinta, se forma durante la reacción enzimática en la que la reacción de desacetilación de histonas dependiente de Sirt6 produce O-acetil-ADPR a partir de nicotinamida-adenina-dinucleótido (NAD⁺) y el grupo acetilo unido a la cadena lateral de lisina de un sustrato proteínico o peptídico.

De acuerdo con las observaciones anteriores, informes previos han indicado que la ADPR inhibe la actividad de desacetilación de Sirt6 en concentraciones superiores a 1 mM (véase el ensayo de Sirt6 publicado por Cerep/Eurofins con referencia a Michishita et al., 2008, Nature, 452(7186): 492-496). Además, se ha demostrado que la ADPR inhibe la reacción de desacetilación de una sirtuina relacionada (Khan y Lewis, 2005, J. Biol. Chem., 281 (17), 11702-11711.) conocida como Hst2. La Hst2 es la levadura homóloga de la Sirtuina 2 y ha sido objeto de estudios estructurales, de mutagénesis y cinéticos debido a su alto grado de conservación y actividad catalítica *in vitro*. *In vivo*, Hst2 parece desempeñar funciones similares a la Sirtuina 2.

Sin embargo, en las células eucariotas (Heiner, 2006, Biochem. J., 398 (2): 225-232), las concentraciones de ADPR libre son de aproximadamente 5 μ M y es probable que las concentraciones en el núcleo (la proteína Sirt6 reside casi exclusivamente en el núcleo) sean considerablemente más bajas.

A diferencia de lo que se ha descrito anteriormente, sorprendentemente se ha descubierto que a bajas concentraciones, \leq 1 μ M, la ADPR aumenta la actividad de Sirt6. Esto se demostró en dos conjuntos de estudios. Este primer conjunto de estudios se realizó mediante el método Western blot (Rahnasto-Rilla, 2016, Methods Mol. Biol., 1436: 259-269) para la evaluación *in vitro* de la actividad de desacetilación de Sirt6. Las concentraciones diluidas en serie de Li₂-ADPR se incubaron durante 30 minutos a 37 °C en presencia de 1 μ g/pocillo de una proteína GST-SIRT6 recombinante purificada, 2 μ g de histonas de núcleo de pollo completas purificadas con 500 μ M de NAD⁺ en Tris-HCl 25 mM, pH 8.0. El nivel de acetilación se detectó con el anticuerpo anti-H3K9Ac y se normalizó a histona H3 total (figura 5 (b)). Los valores indican la concentración final de Li₂-ADPR en micromoles por litro (μ M). Los resultados (figura 5) demuestran un aumento de la activación de la actividad de desacetilación de Sirt6 entre 0.01 y 1 μ M, con una actividad variable a concentraciones de 10 μ M o más.

Luego, este estudio se repitió centrándose en los rangos más bajos de concentraciones de Li₂-ADPR. En el estudio repetido, la relación entre H3K9Ac y H3 total (que se muestra en el eje vertical de la figura 6 como H3K9Ac/H3) se redujo significativamente a 0.1 y 1 μ M. El segundo experimento se repitió tres veces (figura 6) y demostró definitivamente que las concentraciones de Li₂-ADPR entre 0.1 y 1 μ M aumentan la tasa de actividad de desacetilación de Sirt6.

6.6 Ejemplo 6.6 Expresión de Sirt6 (ejemplo de referencia)

La expresión de Sirt6 mediante western blots se evaluó en células epiteliales de córnea humana.

Cultivo celular: Las células epiteliales corneales humanas (ATCC) se cultivaron justo por debajo de la confluencia (80-90 %) a 37 °C, con un 5 % de CO₂. Se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato estéril (PBS) y se privó de suero durante 2 horas a 37 °C. Se aspiró el medio sérico de inanición y las células se trataron con el correspondiente tratamiento de Li₂-ADPR a 60 μ M en el medio sérico de inanición. Se incubaron durante 15, 30, 60 o 120 minutos con tratamiento. Después de cada punto temporal, se aspiró el tratamiento y las células se lavaron dos veces con PBS enfriado con hielo. Las células se lisaron en un tampón de lisis celular enfriado con hielo y se rotaron de extremo a extremo a 4 °C durante 30 minutos. A continuación, se centrifugaron a 14.000 g durante 30 minutos a 4 °C. Se recogieron los sobrenadantes y se midió la concentración total de proteínas para cada muestra utilizando métodos espectrofotométricos. Las muestras se almacenaron congeladas a -20 °C hasta realizar el Western Blot.

Western Blot: Las muestras se prepararon en 2 tampones de muestras Laemmli y se hirvieron a 95 °C durante 5 minutos. Se cargaron 20 μ g de proteína en cada pista de un gel de triglicina al 8 %. Las proteínas se sometieron a electroforesis a 125 V durante aproximadamente 50 minutos y luego se transfirieron a nitrocelulosa. Tras bloquear la transferencia durante 1 hora a temperatura ambiente en BSA al 3 % en una mezcla estándar de solución salina tamponada con tris y polisorbato 20 (TBST), se añadió el anticuerpo primario (antisirtuina 6) al tampón de bloqueo y se incubó durante una noche a 4 °C. La transferencia se lavó 3 veces con TBST y se añadió un anticuerpo secundario

unido a HRP a 1:2000 durante 40 minutos a temperatura ambiente. La transferencia se lavó de nuevo 3 veces con TBST y se desarrolló con reactivos de ECL durante 1 minuto. Se obtuvieron imágenes con el ChemiDocit Imager (UVP, Upland CA) con exposiciones que oscilaban entre 30 segundos y 5 minutos. El análisis de imágenes se realizó con el VisionWorks Software (UVP, Upland CA).

- 5 Los resultados de western blot demuestran que la concentración de la proteína Sirt6 aumentó en relación con la línea de base (pista sin tratamiento) hasta un 155 % a los 30 minutos y un 135 % a los 60 minutos de incubación con Li₂-ADPR a 60 μ M. La concentración de la proteína Sirt6 volvió luego a los valores de base en dos horas. Los resultados se muestran en la figura 7.

6.7 Ejemplo 6.7 Expresión de Pax6 y citoqueratina 12 (ejemplo de referencia)

- 10 Cultivo celular: Utilizando un método casi idéntico al descrito para la expresión de Sirt6, se evaluó la expresión de Pax6 y citoqueratina 12 en células epiteliales corneales humanas (ATCC). Las células se cultivaron justo por debajo de la confluencia (80-90 %) a 37 °C, 5 % de CO₂. Se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) estéril y se privaron de suero durante 2 horas a 37 °C. Se aspiró el medio sérico de inanición y las células se trataron con el tratamiento correspondiente de Li₂-ADPR a 60 μ M en el medio sérico de inanición. Se incubaron durante 15, 30, 60 o 120 minutos con tratamiento. Después de cada punto temporal, se aspiró el tratamiento y las células se lavaron dos veces con PBS enfriado con hielo. Las células se lisaron en un tampón de lisis celular enfriado con hielo y se rotaron de extremo a extremo a 4 °C durante 30 minutos. A continuación, se centrifugaron a 14.000 g durante 30 minutos a 4 °C. Se recogieron los sobrenadantes y se midió la concentración total de proteínas para cada muestra utilizando métodos espectrofotométricos. Las muestras se almacenaron congeladas a -20 °C hasta realizar el Western Blot.

- 25 Western Blot: Las muestras se prepararon en 2 tampones de muestras Laemmli y se hirvieron a 95 °C durante 5 minutos. En cada pista se cargaron 40 μ g de proteína de un gel de tris-glicina al 8 %. Las proteínas se someten a electroforesis a 125 V durante aproximadamente 50 minutos y luego se transfieren a nitrocelulosa. Tras bloquear la transferencia durante 1 hora a temperatura ambiente en BSA al 3 % en una mezcla estándar de solución salina tamponada con tris y polisorbato 20 (TBST), se añadió el anticuerpo primario (anti-Pax6 o anticitoqueratina 12) al tampón de bloqueo y se incubó durante una noche a 4 °C. La transferencia se lavó 3 veces con TBST y se añadió un anticuerpo secundario unido a HRP a 1:2000 durante 40 minutos a temperatura ambiente. La transferencia se lavó de nuevo 3 veces con TBST y se desarrolló con reactivos de ECL durante 1 minuto. Se obtuvieron imágenes con el ChemiDocit Imager (UVP, Upland CA) con exposiciones que oscilaban entre 30 segundos y 5 minutos. El análisis de imágenes se realizó con el VisionWorks Software (UVP, Upland CA).

- 30 Los resultados del Western blot demuestran que la concentración de proteína Pax6 (isoformas 5a y 6) aumentó drásticamente en relación con la línea de base (pista sin tratamiento). Para la isoforma 5a, la concentración de proteína aumentó hasta el 188 % a los 30 minutos y al 584 % a los 60 minutos de incubación con Li₂-ADPR a 60 μ M. Para la isoforma 6, la concentración de proteína aumentó al 179 % a los 30 minutos y al 302 % a los 60 minutos de incubación con Li₂-ADPR a 60 μ M. Ambas isoformas disminuyeron algo a las dos horas, con la isoforma 5a al 206 % y la isoforma 6 al 197 % de la línea de base. También se evaluó la citoqueratina 12. Tanto la forma monomérica como la dimérica de la citoqueratina 12 aumentaron a los 30, 60 y 120 minutos con respecto a la línea de base. La forma monomérica era del 269 % a los 30 minutos, del 789 % a los 60 minutos y del 505 % a los 120 minutos. La forma dimérica de la citoqueratina 12 fue del 139 % a los 30 minutos, del 219 % a los 60 minutos y del 201 % a los 120 minutos. Los resultados se muestran en la figura 8.

6.8 Ejemplo 6.8 La ADPR inhibe la MDM2, aumentando así la p53 (ejemplo de referencia)

- 35 Cultivo celular: Utilizando un método casi idéntico al descrito para la expresión de Sirt6, se evaluó la expresión de p53 en células epiteliales corneales humanas (ATCC). Las células se cultivaron justo por debajo de la confluencia (80-90 %) a 37 °C, 5 % de CO₂. Se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) estéril y se privaron de suero durante 2 horas a 37 °C. Se aspiró el medio sérico de inanición y las células se trataron con el tratamiento correspondiente de Li₂-ADPR a 60 μ M en el medio sérico de inanición. Se incubaron durante 15, 30, 60 o 120 minutos con tratamiento. Después de cada punto temporal, se aspiró el tratamiento y las células se lavaron dos veces con PBS enfriado con hielo. Las células se lisaron en un tampón de lisis celular enfriado con hielo y se rotaron de extremo a extremo a 4 °C durante 30 minutos. A continuación, se centrifugaron a 14.000 g durante 30 minutos a 4 °C. Se recogieron los sobrenadantes y se midió la concentración total de proteínas para cada muestra utilizando métodos espectrofotométricos. Las muestras se almacenaron congeladas a -20 °C hasta realizar el Western Blot.

- 40 Western Blot: Las muestras se prepararon en 2 tampones de muestras Laemmli y se hirvieron a 95 °C durante 5 minutos. En cada pista se cargaron 20 μ g de proteína de un gel de tricloroacetonato de glicina al 8 %. Las proteínas se someten a electroforesis a 125 V durante aproximadamente 50 minutos y luego se transfieren a nitrocelulosa. Tras bloquear la transferencia durante 1 hora a temperatura ambiente en BSA al 3 % en una mezcla estándar de solución salina tamponada con tris y polisorbato 20 (TBST), se añadió el anticuerpo primario (anti-p53) al tampón de bloqueo y se incubó durante la noche a 4 °C. La transferencia se lavó 3 veces con TBST y se añadió un anticuerpo secundario unido a HRP a 1:2000 durante 40 minutos a temperatura ambiente. La transferencia se lavó de nuevo 3 veces con TBST y se desarrolló con reactivos de ECL durante 1 minuto. Se obtuvieron imágenes con el ChemiDocit Imager (UVP,

Upland CA) con exposiciones que oscilaban entre 30 segundos y 5 minutos. El análisis de imágenes se realizó con VisionWorks Software (UVP, Upland CA).

Resultados: Los resultados de western blot demuestran que la concentración de la proteína p53 aumentó rápidamente en relación con la línea de base (pista sin tratamiento). La concentración de proteína aumentó al 313 % a los 15 minutos, al 535 % a los 30 minutos, al 407 % a los 60 minutos y al 510 % a los 120 minutos de incubación con Li₂-ADPR a 60 μM. Los resultados se muestran en la figura 9. Este resultado demostró definitivamente que la ADPR aumentó las concentraciones de p53 y, por lo tanto, la activación de p53. Una vez que se demostró la activación de p53, se evaluó la unión de la ADPR a la MDM2. Se sabe que la MDM2 es el principal inhibidor de la activación del p53, y anteriormente se había publicado que los compuestos de purina ATP (adenosina trifosfato) y ADP (adenosina difosfato) se unen a la MDM2 en su dominio anular (Poyurovsky et al., 2003, Molecular Cell, 12 (4), 875-887; y Priest et al., 2010, Nucleic Acids Research, 38 (21), 7587-7598). El análisis de la unión de la ADPR a la MDM2 se realizó mediante Swissdock, un servicio web de acoplamiento de proteínas y moléculas pequeñas basado en EADock DSS (Grosdidier et al., 2011, Nucleic Acids Research, 39 (SUPPL. 2), 270-277). Para el acoplamiento se utilizaron dos modelos de proteínas desarrollados previamente que están a disposición del público. El primer análisis evaluó el acoplamiento de la ADPR al heterodímero del dominio anular MDM2-MDMX (Linke et al., 2008, Cell Death and Differentiation, 15 (5), 841-848). La ADPR se acopló con éxito en la hendidura entre las cadenas proteínicas de la MDM2 y la MDM4 (figura 10 (a)). La deltaG máxima (energía libre de unión) fue de -10.58 kcal/mol, lo que concuerda con la hipótesis de que la ADPR podría inhibir la actividad del heterodímero y, por lo tanto, activar p53. Además, también se demostró que la ADPR se une en la interfaz entre la MDM2 y p53 (figura 10 (b)). Las estructuras proteínicas utilizadas para este modelado se desarrollaron previamente para analizar los inhibidores de las benzodiazepinodionas de moléculas pequeñas de la MDM2 que se unen al dominio de transactivación alfa helicoidal de p53 (Grasberger et al., 2005, Journal of Medicinal Chemistry, 48 (4), 909-912). Cuando la ADPR se acopló a estas proteínas, se descubrió que se unía a múltiples sitios en el dominio de transactivación y sus alrededores. Si bien la deltaG máxima (-8.511 kcal/mol) fue inferior a la observada en la unión en el dominio anular, el hallazgo indicó además la posibilidad de que la ADPR inhiba el efecto de la MDM2 en p53.

6.9 Ejemplo 6.9 La Li₂-ADPR reduce el título viral y modifica la respuesta a las citocinas en la infección pulmonar por RSV en ratas algodoneras

Métodos: En vista de la reducción de la infección celular por hRSV en A549 y en células epiteliales de las vías respiratorias humanas, se llevó a cabo un experimento *in vivo* en ratas algodoneras utilizando la infección por RSVA2. En este estudio, unas ratas algodoneras macho adultas (de 6-8 semanas de edad) se dividieron en grupos de 4 animales cada uno. A los animales se les extrajo previamente suero y se les marcaron en las orejas para su identificación. Todos los animales se infectaron mediante instilación intranasal con 0.1 ml de RSV/A2 a razón de 10⁵ unidades formadoras de placa (pfu) por animal. El diseño del estudio se muestra en la siguiente tabla:

Gp #	n	Tratamiento farmacológico				Cantidad (50 μL IN)	Fármaco	Día de la cosecha
		Fármaco	Dosis	Vol/Ruta	Jornadas de estudio			
1	4	PBS	BID	50 μL IN	1 hora después de la infección y luego BID hasta el Día 4	1 x 10 ⁵ pfu	Día 0	Día 5; Recolecta suero y pulmón
2	4	Li ₂ -ADPR	0.5 % soln, BID	50 pL IN		1 x 10 ³ pfu	Día 0	Pulmones del título

Los animales se trataron dos veces al día mediante inhalación nasal de solución salina tamponada con fosfato o de Li₂-ADPR al 0.5 %. En cada tratamiento, los animales recibieron 50 μL. El día 5, los animales se sacrificaron para realizar los títulos pulmonares virales y los análisis de citocinas. La expresión genética del interferón gamma (IFNy) y del factor de crecimiento transformante beta (TGFβ) se analizó mediante PCR. El nivel de ARNm de citocina se normalizó en relación con beta actina.

Resultados: El día 5, los títulos del RSV se redujeron (figura 11 (a)) en los animales tratados con Li₂-ADPR y hubo un aumento del IFNy con una disminución significativa del TGFβ (véanse las figuras 11 (b) y 11 (c), respectivamente).

6.10 Ejemplo 6.10 Efecto de la Li₂-ADPR sobre la inhibición de placas contra el HSV-1, realizado en células A549 (ejemplo de referencia)

Antecedentes: Se analizó la Li₂-ADPR para determinar sus efectos sobre la inhibición de la formación de placas del virus HSV-1 en células A549, que se sabe que expresan niveles moderados tanto de CD38 como de CD157. De nuevo se incluyó aciclovir como control positivo.

La Li₂-ADPR se resolubilizó a 100 mg/ml o una solución 175 mM en agua para irrigación. Esta solución madre se usó para generar las diluciones de la muestra de ensayo. Se evaluaron las siguientes concentraciones de Li₂-ADPR: 0.1,

0.4 y 1.2 mM. El aciclovir se ensayó a 0.002 y 0.05 mM. También se evaluó un control sin tratamiento.

Se añadieron muestras con las concentraciones objetivo por ml a las monocapas de las células A549 por duplicado en un medio de crecimiento del virus líquido durante una hora y, a continuación, se añadieron aproximadamente 100 unidades formadoras de placa del HSV-1, de la cepa MacIntyre, a cada monocapa. Tras la adsorción del virus, se

5 retiraron los medios y las monocapas se cubrieron con un medio de agarosa semisólido que contenía cada dilución del fármaco. Las monocapas se fijaron y se tiñeron con violeta cristalino para visualizar las placas de virus. Las imágenes de las placas de ensayo se enviaron al cliente para su análisis de imágenes.

Resultados: Resultado de HSV 1: El tratamiento sin fármaco (control negativo) mostró una monocapa de placas espaciadas uniformemente de un tamaño. Los pocillos tratados con aciclovir 0.05 mM mostraron pocas placas de penetración pequeñas. Los pocillos tratados con aciclovir 0.002 mM mostraron más placas pequeñas, pero no tantas ni tan grandes como los pocillos no tratados. Los pocillos tratados con Li₂-ADPR 0.1 mM mostraron placas similares en número y tamaño a las de los pocillos no tratados, pero a medida que la concentración del fármaco aumentó de 0.4 a 1.2 mM, el número de placas disminuyó y el tamaño de las placas disminuyó. La figura 12 muestra el efecto de la Li₂-ADPR sobre la inhibición de placa contra el HSV-1.

10 15 El porcentaje de área de placa se calculó utilizando ImageJ, versión 1.52i. Los resultados para el Li₂-ADPR y el control sin tratamiento son los siguientes:

Li ₂ -ADPR			Sin tratamiento
0.1 mM	0.4 mM	1.2 mM	Control
8.1 %	14.3 %	4.8 %	18.5 %
8.3 %	7.3 %	3.8 %	10.9 %

Si bien hubo cierta variabilidad a 0.4 mM, hubo una clara disminución en el porcentaje de área de placa a medida que aumentaba la concentración de Li₂-ADPR.

REIVINDICACIONES

1. 5'-adenosina difosfato ribosa (ADPR) o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad eficaz de ADPR o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma; en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN; en donde la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN es causada por un virus respiratorio sincitial humano (HRSV).
- 5 2. ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 1, en donde la enfermedad o afección relacionada con el virus ARN causada por el HRSV es una enfermedad o afección del ojo, el oído, el tracto respiratorio superior o el tracto respiratorio inferior.
- 10 3. ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 2, en donde la enfermedad o afección del tracto respiratorio superior e inferior incluye al menos un tejido de la nariz, la boca, la faringe nasal, la orofaringe, la faringe, la laringe, la tráquea, los bronquios, los bronquiolos, los pulmones y los alvéolos.
- 15 4. ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN causada por un HRSV es la enfermedad epibulbar, conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerosa, queratitis epitelial, queratitis estromal, uveítis, glaucoma agudo, blefaritis, otitis media, otitis externa, gingivitis, mucositis, faringitis, amigdalitis, rinitis, sinusitis, laringitis, difteria, traqueítis, bronquitis, bronquiolitis, neumonía bronquiolar, neumonía, exacerbación del asma, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, exacerbación del enfisema, o exacerbación de una enfermedad pulmonar crónica.
- 20 5. ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la administración se realiza por vía de administración tópica, oral, parenteral, mucosa o por inhalación, o mediante infusión intravenosa, intraarterial o intraductal.
- 25 6. ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 5, en donde la administración tópica se realiza en una superficie celular o tisular interior del paciente.
- 30 7. ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 6, en donde la administración tópica se realiza mediante aerosol, nebulización, pulverización, administración oral, infusión intratraqueal, intrabronquial o infusión en una superficie del tracto respiratorio.
- 35 8. ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 5, en donde la administración tópica se realiza en una superficie celular o tisular exterior.
- 40 9. ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de la reivindicación 8, en donde la superficie celular o tisular exterior es la superficie de la piel, los ojos, las uñas, el cabello o las orejas.
- 45 10. ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde se administran al paciente de aproximadamente 0.0001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 5.0 mg/kg de ADPR, o de una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 50 11. Una composición farmacéutica que comprende (i) ADPR o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotopólogo o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) un excipiente, diluyente o vehículo, para su uso en un método para tratar, gestionar o prevenir una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN en un paciente; en donde el paciente tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad o afección relacionada con un virus ARN; en donde la enfermedad o afección relacionada con un virus ARN es causada por un HRSV.
- 55 12. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en donde la composición farmacéutica está en forma de solución, suspensión, emulsión, microemulsión, nanoemulsión, suppositorio, enema, jarabe, elixir, aerosol en polvo seco, aerosol líquido, tableta o medio de disolución.

13. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 12, en donde el medio de disolución es una tableta, película o tira de disolución rápida.
14. La ADPR para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la composición farmacéutica para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 se administran en combinación con otro medicamento, preferiblemente en donde el otro medicamento es un compuesto antiviral.
- 5
15. La ADPR o la composición farmacéutica para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la ADPR tiene la forma de su
- 10 (i) sal sódica;
- (ii) sal disódica;
- (iii) sal de litio; o
- (iv) sal de dilitio.

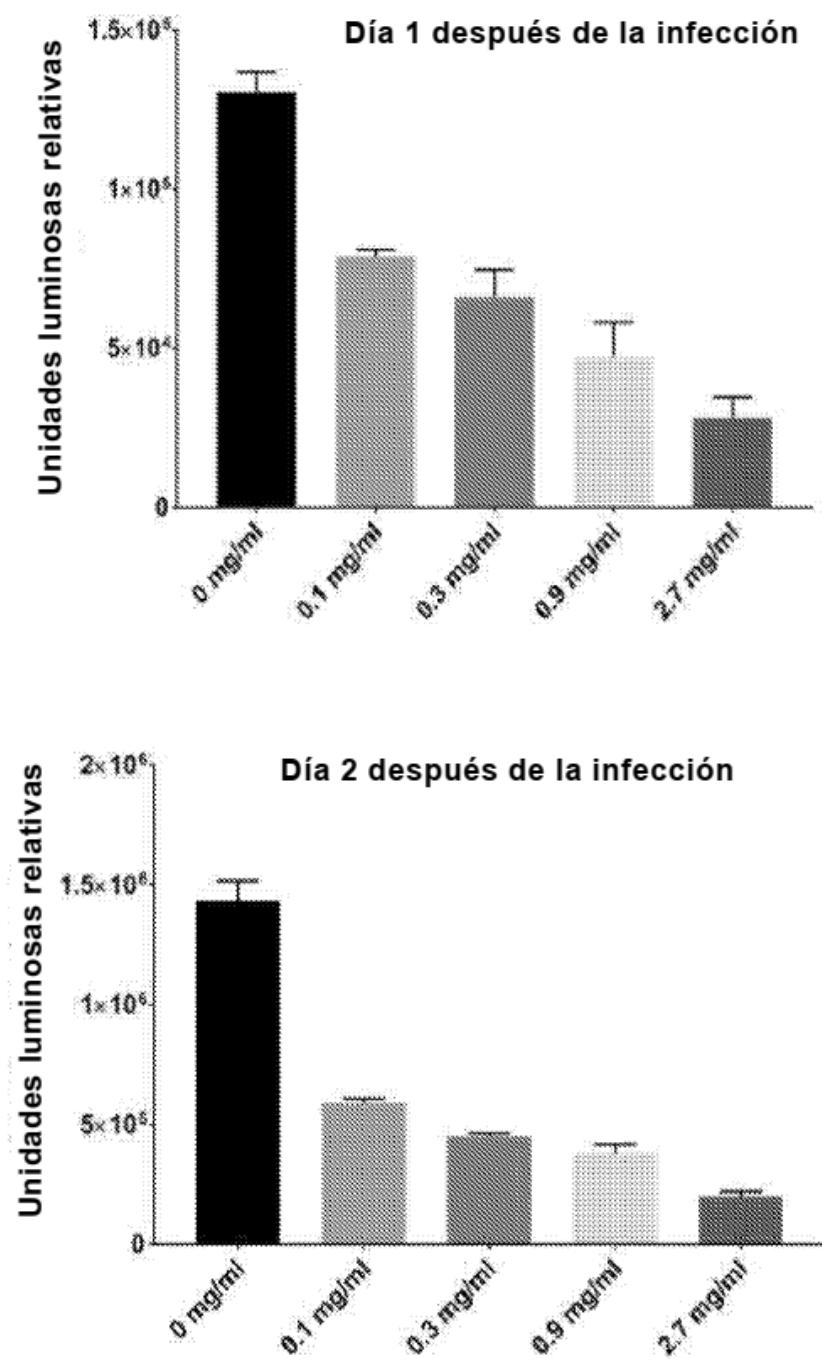


Figura 1

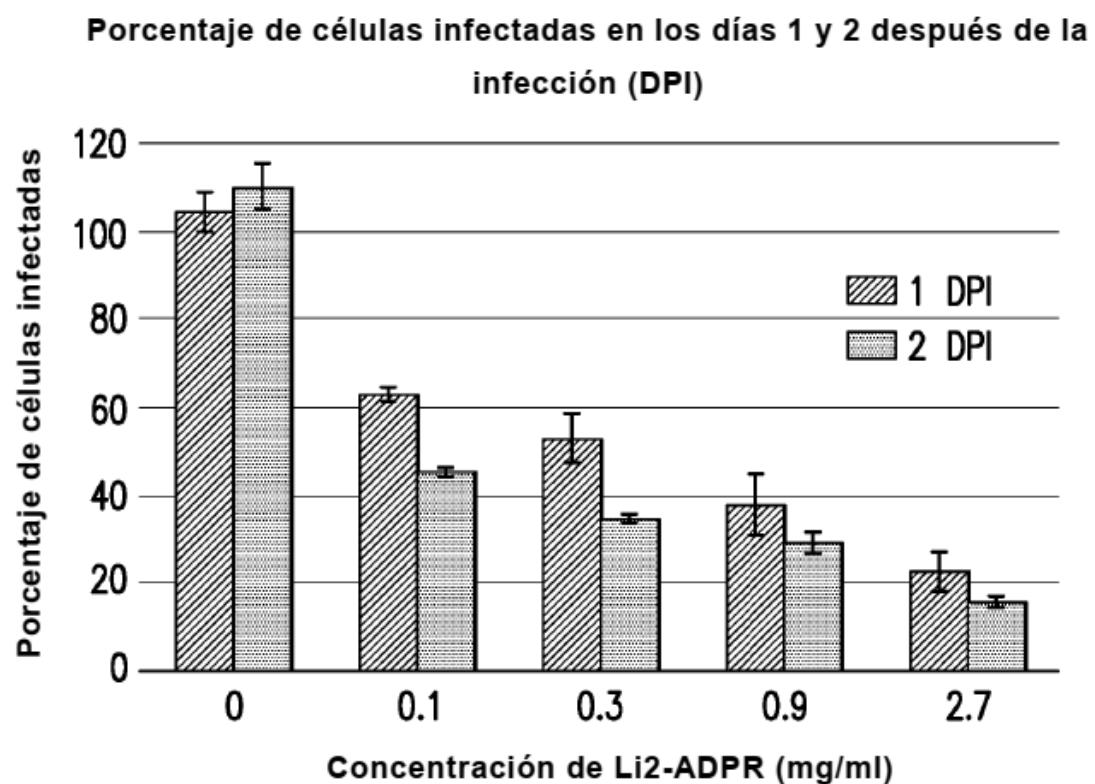


Figura 2

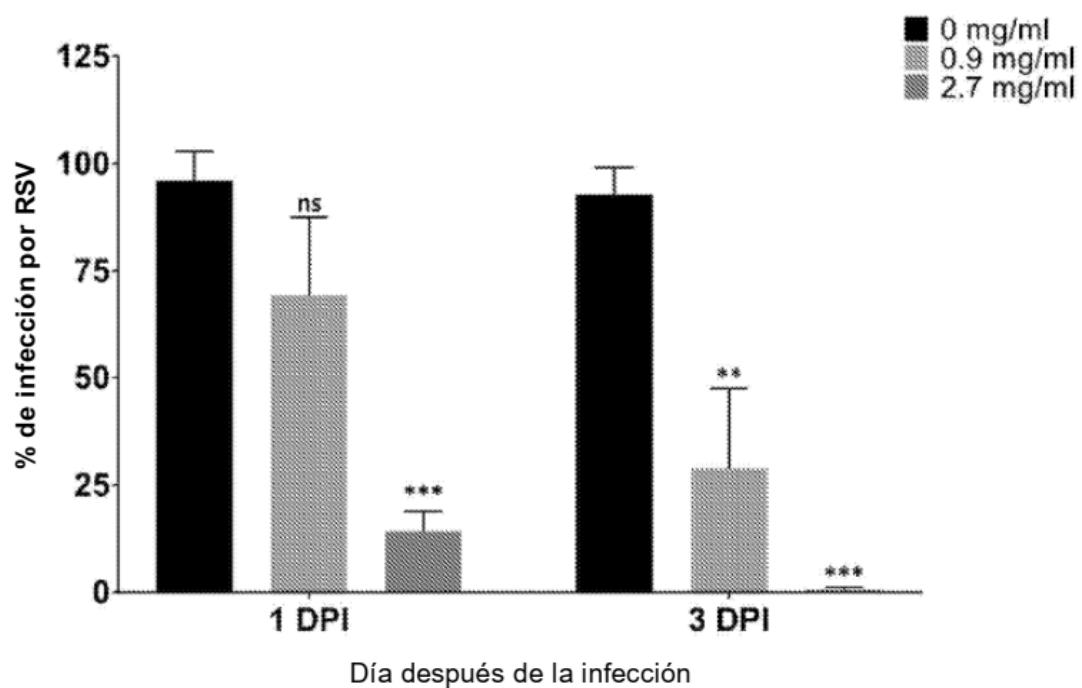


Figura 3

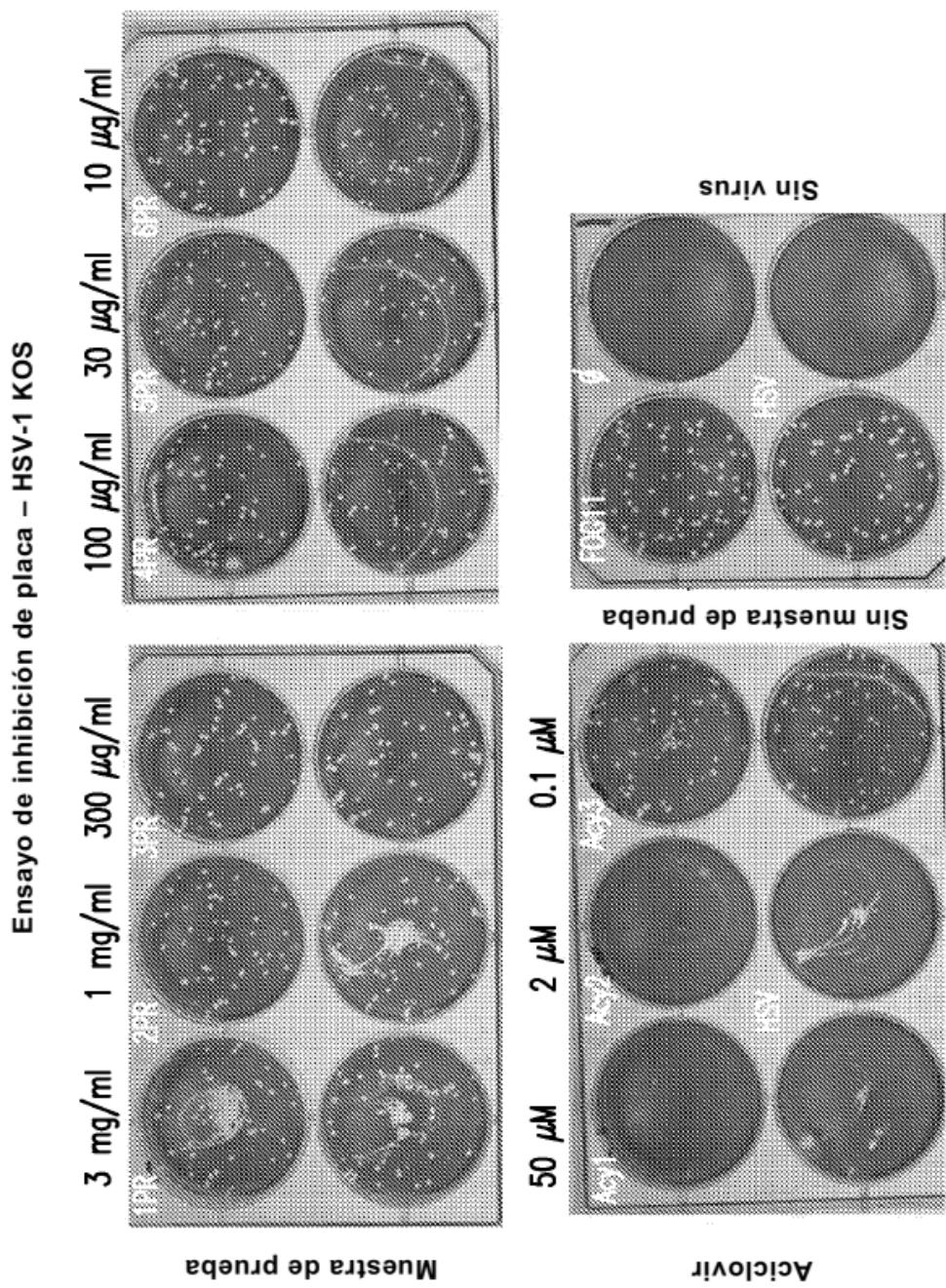


Figura 4

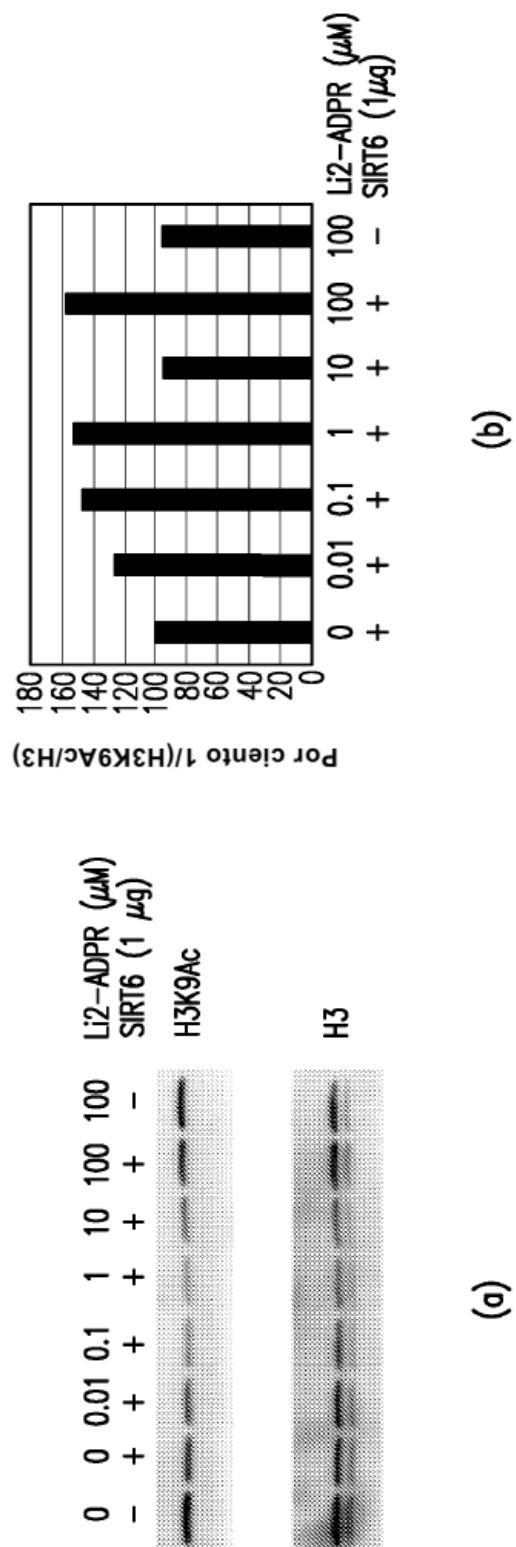


Figura 5

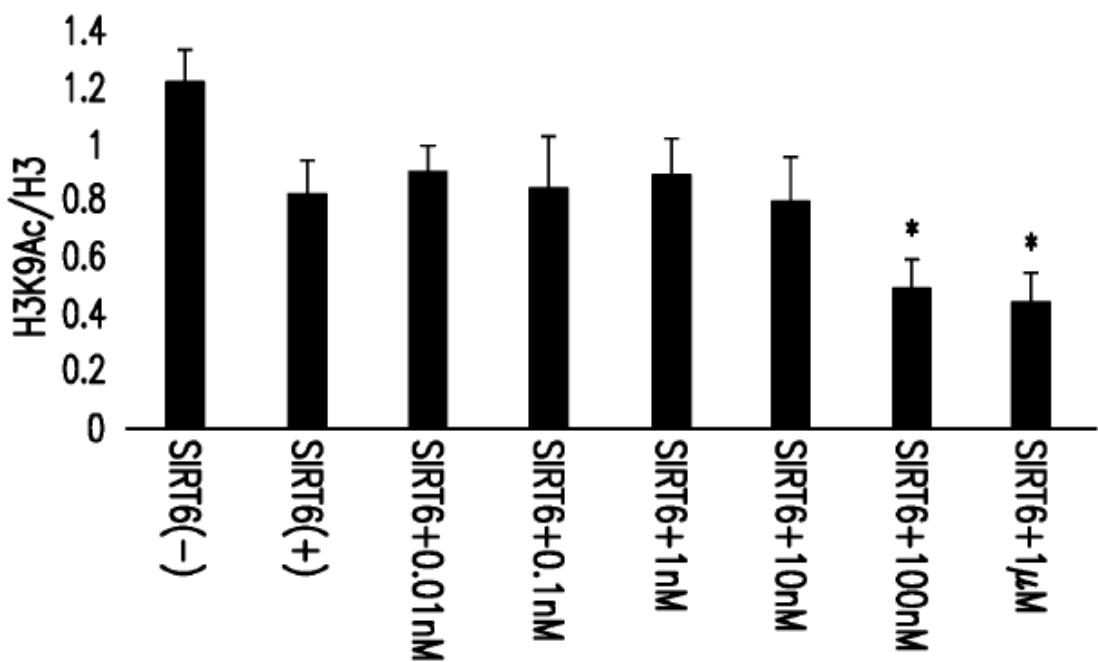


Figura 6

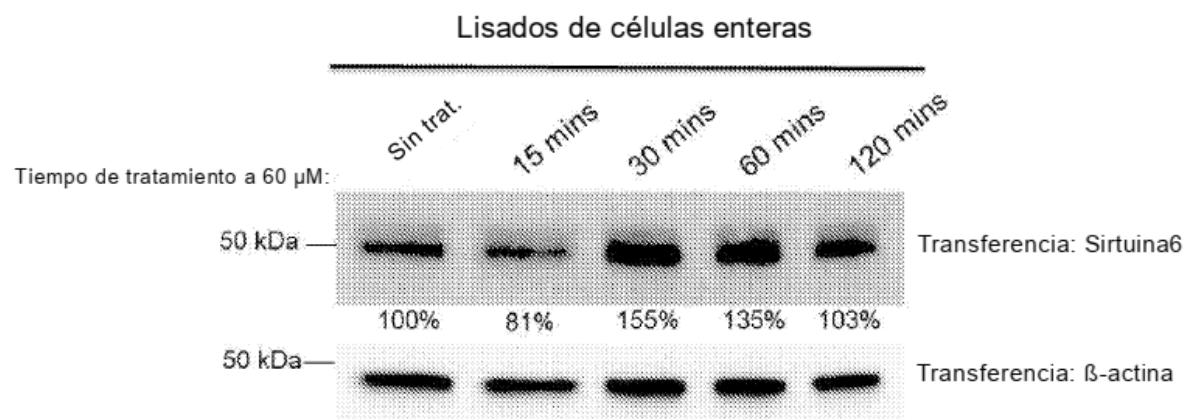


Figura 7

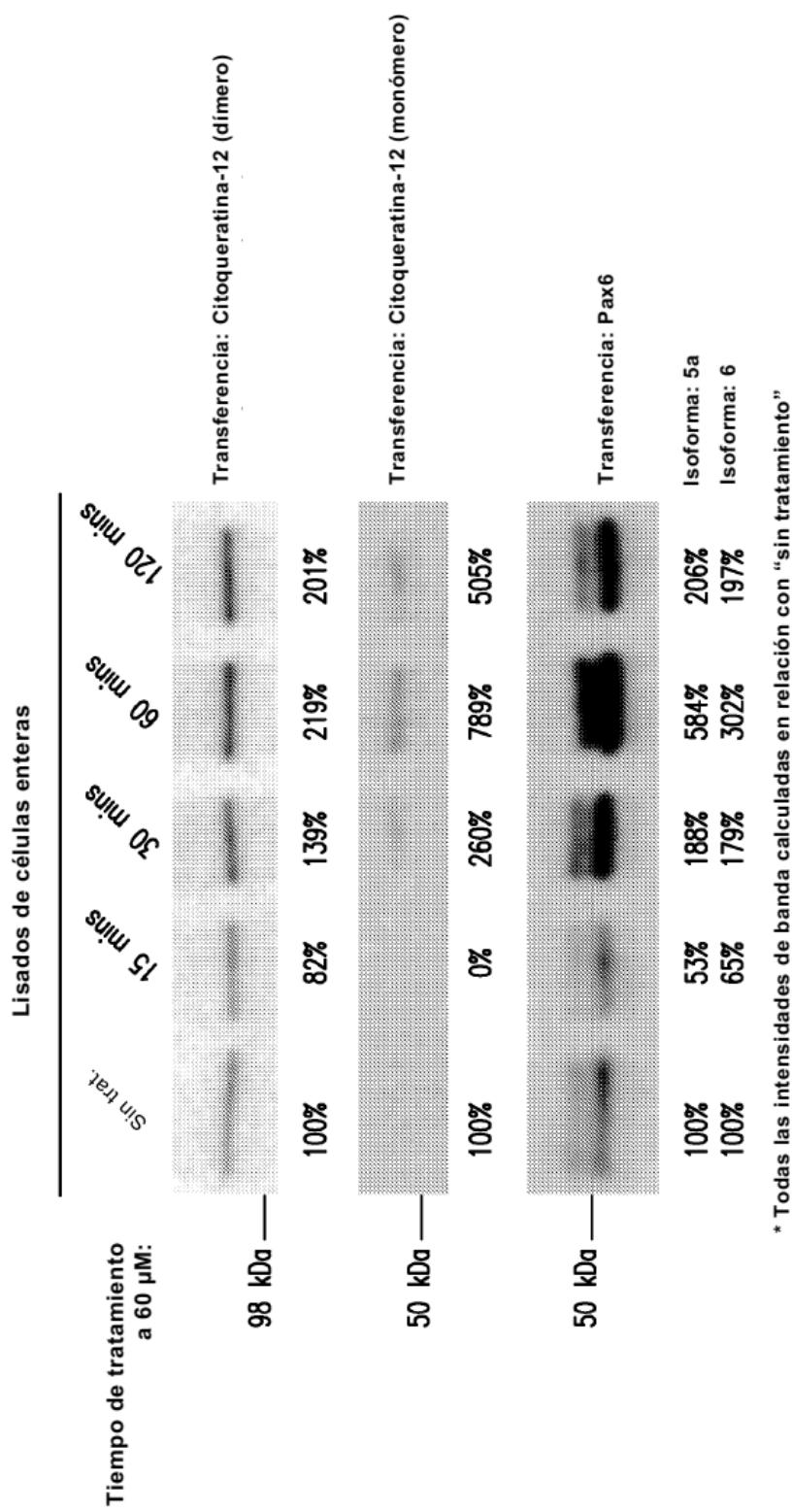


Figura 8

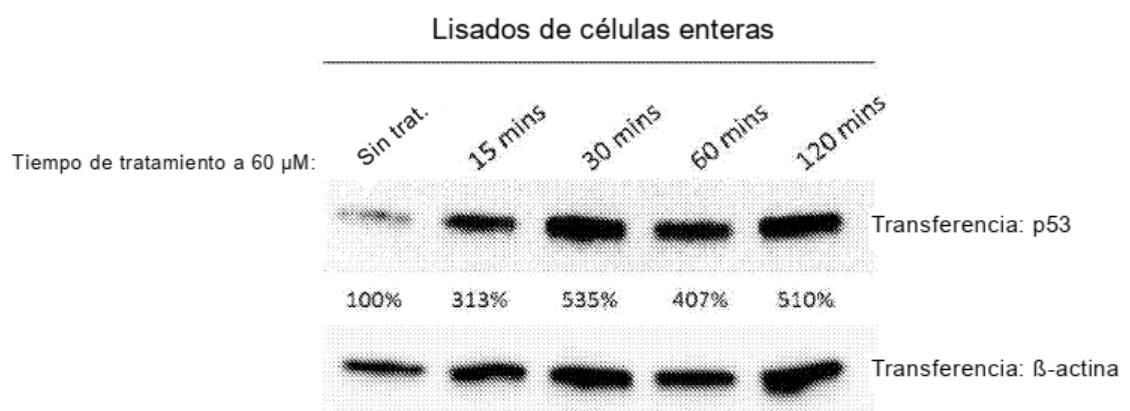
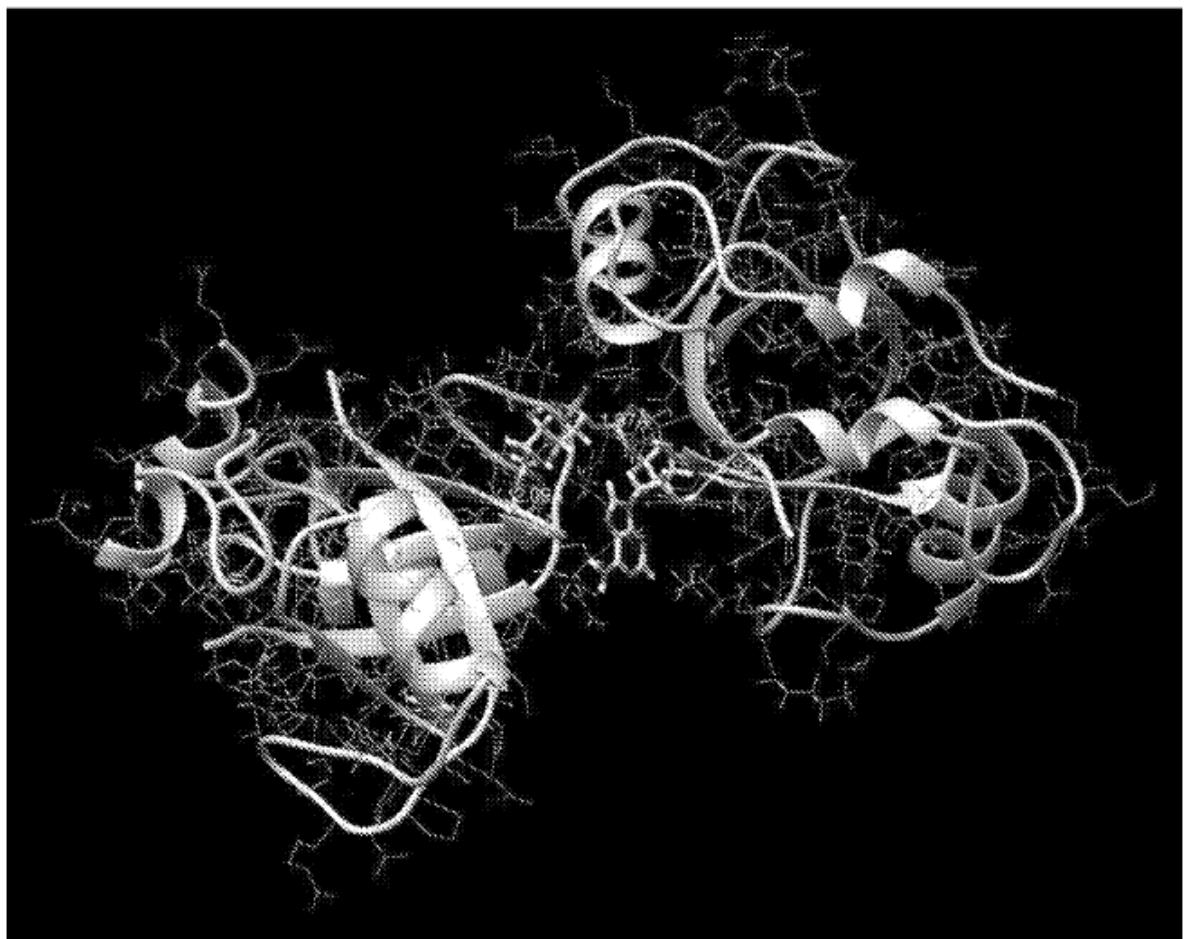
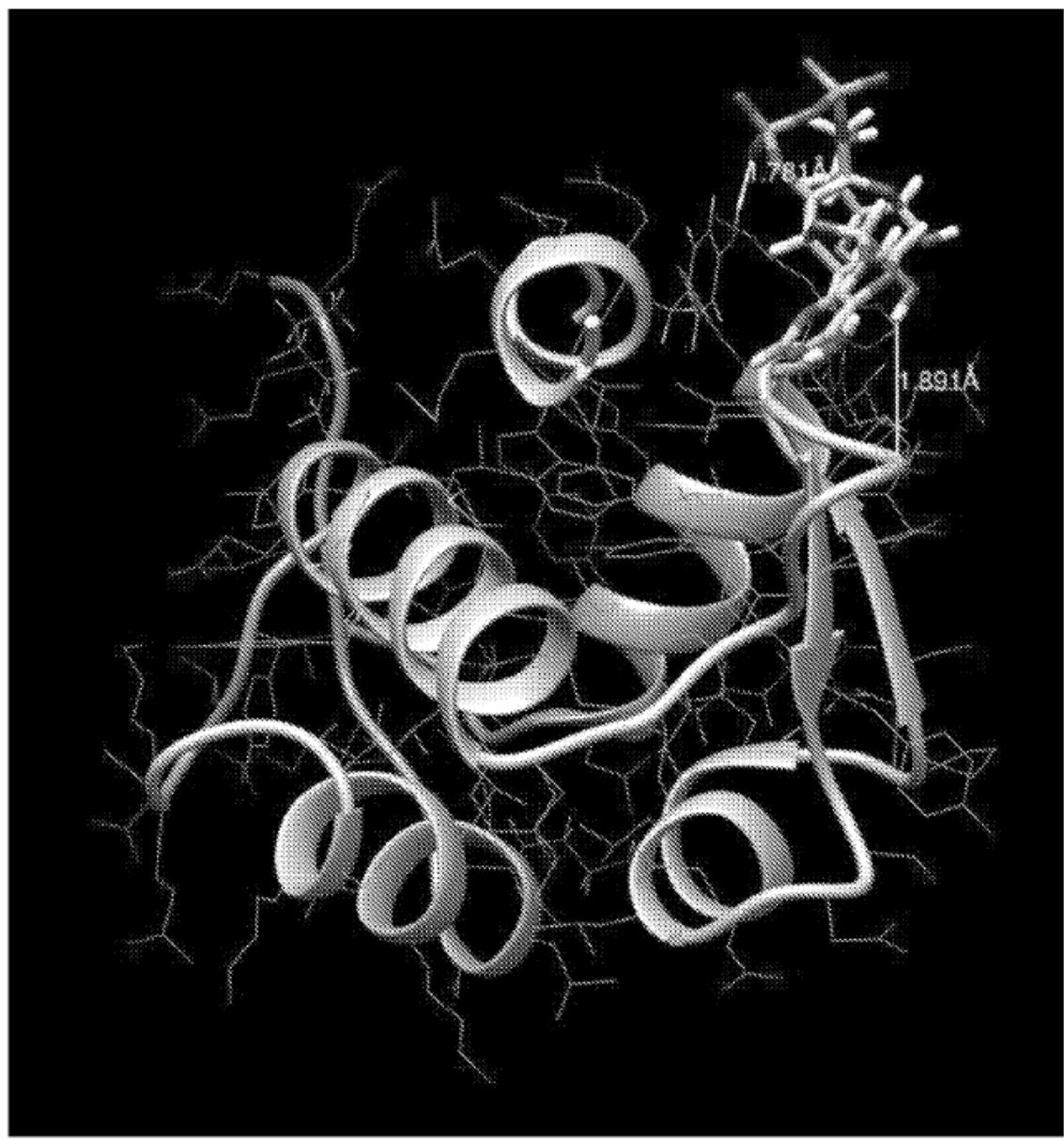


Figura 9



(a)

Figura 10



(b)

Figura 10 (continuación)

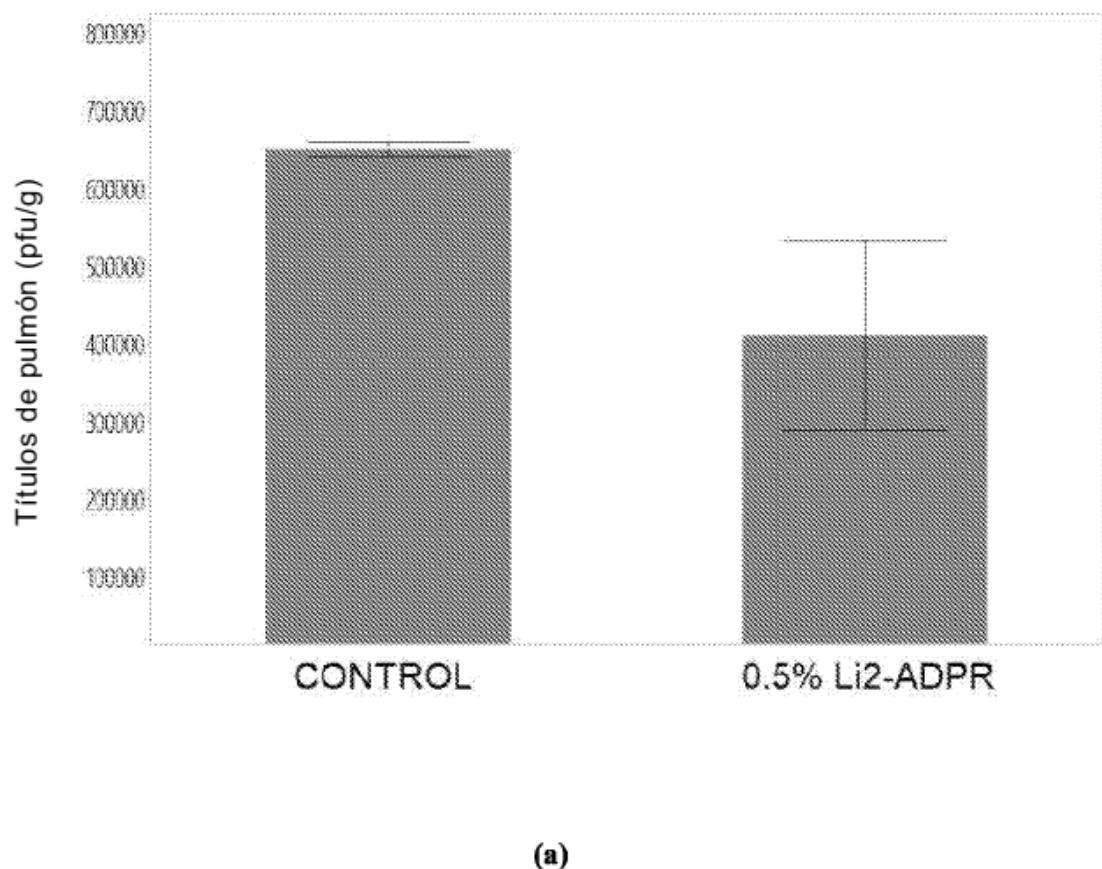
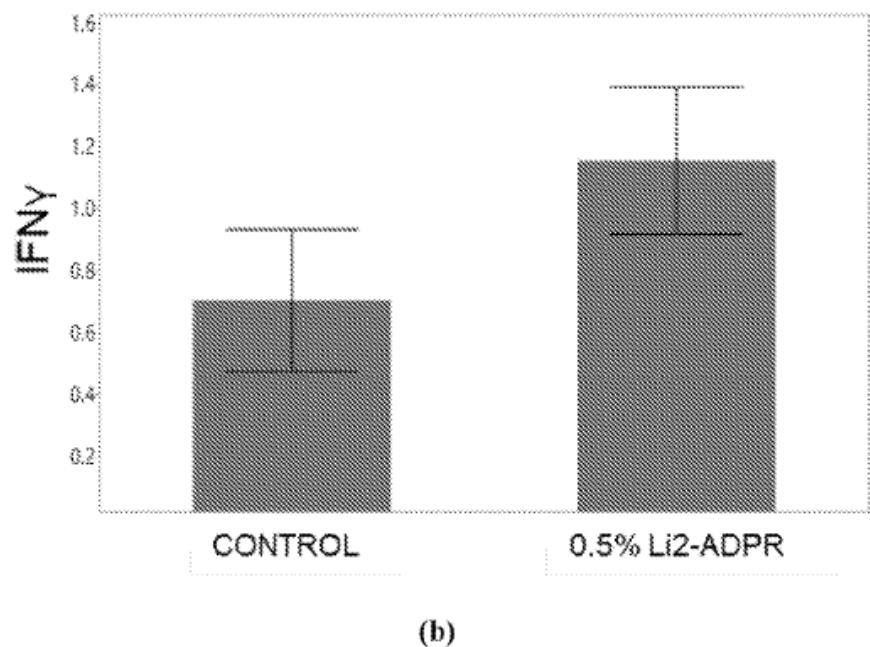
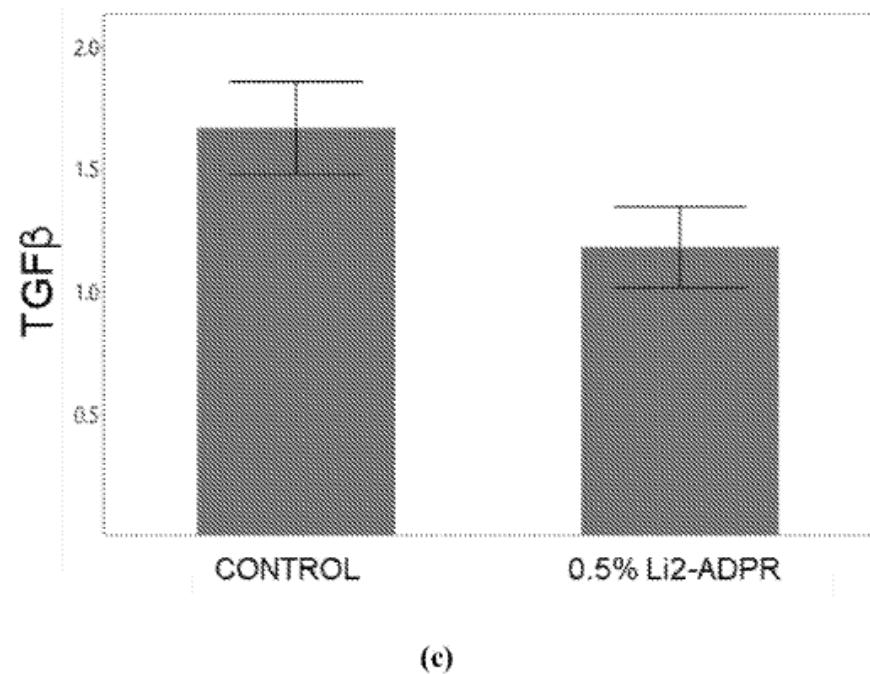


Figura 11



(b)



(c)

Figura 11 (continuación)

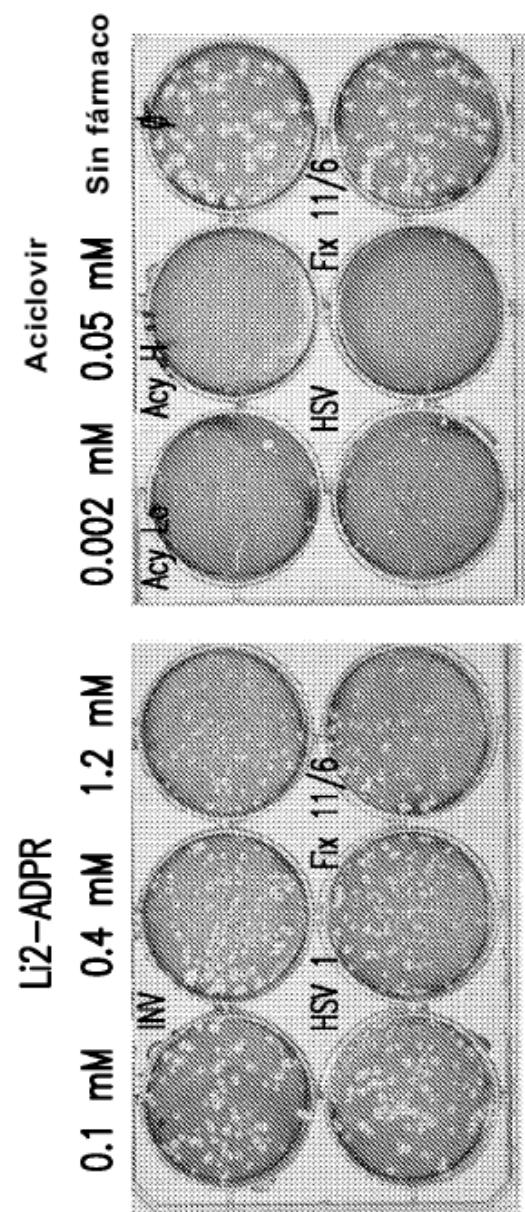


Figura 12