

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 963 809**

51 Int. Cl.:

A61K 31/724 (2006.01)
C08B 37/16 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2017** **PCT/EP2017/068291**
87 Fecha y número de publicación internacional: **25.01.2018** **WO18015465**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2017** **E 17743314 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2023** **EP 3487508**

54 Título: **Compuestos virucidas y usos de los mismos**

30 Prioridad:

22.07.2016 EP 16180726

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
02.04.2024

73 Titular/es:

**ECOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE DE
LAUSANNE (EPFL) (100.0%)
EPFL-TTO EPFL, Innovation Park J
1015 Lausanne, CH**

72 Inventor/es:

**STELLACCI, FRANCESCO y
JONES, SAMUEL**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 963 809 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

Compuestos virucidas y usos de los mismos

Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos virucidas, a composiciones virucidas que los comprenden, y a usos de los mismos en el tratamiento de infecciones virales, para esterilizaciones y para desinfecciones.

Antecedentes de la invención

Los virus son las entidades biológicas más abundantes en la Tierra, y son capaces de infectar todo tipo de vida celular, incluyendo animales, plantas, bacterias y hongos. Las infecciones virales matan a millones de personas cada año, y contribuyen sustancialmente a los costes de atención médica. El impacto negativo que los virus pueden tener en la sociedad es significativo. Desde infecciones virales de alimentos, cultivos, infección del ganado, hasta los graves impactos en la salud que las infecciones virales, tales como el VIH, el ébola o el zika, tienen en los seres humanos. Algunas infecciones virales también se han relacionado con el cáncer, tal como el virus del papiloma humano (VPH), que está relacionado con el cáncer de cuello uterino: el cuarto cáncer más común en las mujeres.

La mejor manera de combatir la infección viral es la vacunación. Sin embargo, las vacunas no siempre están disponibles, y en los países subdesarrollados, tener una cobertura vacunal suficiente puede ser un reto importante. Además, una vez infectado, la vacunación ya no es útil, y se necesitan medicamentos para ayudar al sistema inmunitario a combatir la infección.

Los medicamentos antivirales, que actúan interrumpiendo las rutas intracelulares que utilizan los virus para replicarse, a menudo se recetan para ayudar al sistema inmunitario a luchar contra la infección. Las sustancias terapéuticas antivirales actuales se pueden encontrar en forma de pequeñas moléculas, proteínas capaces de estimular la respuesta inmune (por ejemplo, interferón), u oligonucleótidos (ref 5 de documento virucida). Estas sustancias terapéuticas se centran sólo en unos pocos virus, tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), el citomegalovirus humano (CMVH), el virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela zóster (VVZ), y el virus de la gripe. Faltan tratamientos antivirales específicos para la mayoría de los virus. Los enfoques terapéuticos actuales normalmente actúan intracelularmente sobre las enzimas virales, que son esenciales para la replicación viral, pero difieren de las enzimas del hospedante, permitiendo un grado de selectividad. Sin embargo, dado que los virus dependen en gran medida de la maquinaria biosintética de las células infectadas para su replicación, la especificidad de los medicamentos antivirales a menudo está lejos de ser ideal, lo que da como resultado una toxicidad intrínseca general asociada con dicho tratamiento. Además, los virus mutan rápidamente, y debido a la maquinaria de replicación propensa a errores, a menudo desarrollan resistencia a tales antivirales. El uso de proteínas específicas de virus como diana de los fármacos antivirales dificulta el desarrollo de antivirales de amplio espectro que actúen sobre una gran cantidad de virus que no están filogenéticamente relacionados y son estructuralmente diferentes (por ejemplo, virus con o sin envoltura lipídica externa). Se puede razonar que el fármaco viral ideal es un material no tóxico de amplio espectro que actúa fuera del hospedante e inhibe irreversiblemente los virus, es decir, un fármaco virucida. Los fármacos que son activos fuera del entorno celular actualmente sólo muestran propiedades virustáticas, ya que la inhibición se logra a través de una unión reversible a los receptores de unión de las células hospedantes o los ligandos del virus, lo que lleva a la reducción de las interacciones célula-virus. La naturaleza reversible de la interacción hace que dichos materiales sean inadecuados para aplicaciones médicas, ya que con la dilución, el fármaco se libera de la célula o el virus, y no se produce una inactivación permanente, lo que permite que el virus vuelva a infectar. Se ha demostrado que el sulfato de heparano (HS), un polisacárido lineal sulfonado, desempeña un papel importante como receptor de unión a la superficie celular para una gran cantidad de virus, incluyendo, pero sin limitarse a, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del herpes simple (VHS) 1 y 2, VPH, virus del dengue (VDEN), adenovirus, y hepatitis C. Se han realizado varios intentos para producir sintéticamente materiales similares al HS o de unión al HS que tienen potencial para actuar como antivirales. Sólo tres microbicidas polianiónicos anti-VIH-1, que son todos polímeros altamente sulfonados como HS, han alcanzado ensayos clínicos de fase III (es decir, PRO2000 polisulfonado, Carraguard polisulfatado, y celulosa Ushercell). Ninguno pudo prevenir la transmisión vaginal del VIH-1, e incluso aumentó la tasa de infección en algunos casos. Una posible explicación es que su efecto era simplemente virustático, y por lo tanto los fluidos vaginales y seminales conducen a la dilución tanto de los virus como de los compuestos activos, lo que dio como resultado la pérdida completa de la unión y la liberación de virus activos.

Existe otro enfoque para el tratamiento de los virus, pero actualmente no es médicamente aplicable. Es un enfoque de amplio espectro que no se ve afectado por mutaciones virales y es efectivo contra todos los virus conocidos. Se denomina acción virucida, y da como resultado que un virus se vuelva inerte al entrar en contacto con el material virucida. Cabe señalar que los fármacos virucidas tienen efectos irreversibles en los virus; de hecho, su efecto se conserva incluso si se produce la dilución después de la interacción inicial con el virus. Existe una amplia bibliografía sobre muchos materiales virucidas que oscilan desde detergentes simples hasta ácidos fuertes o polímeros más refinados, y las nanopartículas en algunos casos capaces de liberar iones son moléculas virucidas conocidas. Por ejemplo, las propiedades virucidas son comunes en las disoluciones esterilizantes, para la limpieza de equipo médico

u otras superficies que pueden haber estado en contacto con virus. En todos estos casos, los enfoques usados para inhibir irreversiblemente los virus tienen efectos secundarios de toxicidad celular intrínseca. El desafío es encontrar materiales/moléculas virucidas que tengan efectos secundarios mínimos en el hospedante, y por lo tanto puedan actuar como fármacos virucidas idealmente de una manera de amplio espectro. Actualmente, no existe un fármaco aprobado que muestre actividad virucida.

La presente invención pudo resolver este problema proporcionando compuestos virucidas que tienen propiedades únicas.

El documento WO 2015/179963 describe ciertos dendrímeros polianiónicos y no iónicos a base de ciclodextrina.

Shityakov y colaboradores describen cierto complejo de sevoflurano-sulfobutiléter-[beta]-ciclodextrina (Molecules, vol. 20, nº 6, 3 de junio de 2015, páginas 10264-10276).

Kirschner y colaboradores describen el ajuste fino de ciertas estructuras de ciclodextrinas sulfoxiladas para mejorar sus propiedades de transferencia de masa en una reacción de hidroformilación bifásica acuosa (Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, vol. 286, nº 1-2, mayo de 2008, páginas 11-20).

Debouzy y colaboradores describen ciertas ciclodextrinas sustituidas como reactivos quelantes para iperita, éteres y tioéteres (Annales Pharmaceutiques Françaises, vol. 58, nº 1, 2000, páginas 20-23).

Witvrouw et al describen ciertos polisacáridos sulfatados extraídos de algas marinas como fármacos antivirales potenciales (General Pharmacology, octubre de 1997, vol. 29, nº 4, páginas 497-511).

Pauwels et al describen el desarrollo de ciertos microbiocidas vaginales para la prevención de la transmisión heterosexual del VIH (Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology, 1 de marzo de 1996, páginas 1 a 13).

Chiara Urbinati et al describen un nuevo enfoque para el control de la infección, la inflamación asociada a tumores y la angiogénesis con fármacos polianiónicos (Molecules, vol. 13, nº 11, 6 de noviembre de 2008, páginas 2758-2785).

Nagase et al describen el efecto protector de cierto sulfobutil éter [beta]-ciclodextrina sobre la hemólisis inducida por DY-9760e in vitro (Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 91, nº 11, 1 de noviembre de 2002, páginas 2382-2389).

El documento US 2016/326270 describe un método para preparar cierta sulfobutil éter-[beta]-ciclodextrina.

El documento WO 2005/042584 describe ciertos derivados de sulfoalquil éter-alquil éter ciclodextrina.

Sumario de la invención

La invención es como se caracteriza en el conjunto anexo de reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras.

La Figura 1 (A) muestra el sulfonato de beta-ciclodextrina (Sigma Aldrich) ensayado contra VHS-2 en (parte superior) un ensayo de respuesta a la dosis y (parte inferior) un ensayo virucida. Se observa inhibición a altas concentraciones, pero no se observa ningún efecto virucida. (B) muestra un compuesto descrito en la solicitud de patente US2005209189A1. Sin interacción con virus hasta 400 ug/ml. (C) Ciclodextrina alfa-sulfatada (Sigma Aldrich)

La Figura 2 (A) muestra el derivado de CD sintetizado (CD2 de la invención) ensayado contra VHS-2. Parte superior - respuesta a la dosis, y parte inferior - ensayo virucida. Se observa efecto virucida.

La Figura 3 muestra la curva de respuesta frente a la dosis para CD2 de la invención contra lentivirus.

La Figura 4 muestra un estudio de tiempo virucida que muestra un efecto virucida casi completo después de ~ 30 min.

La Figura 5 muestra el efecto virucida de CD2 de la invención contra lentivirus.

La Figura 6 muestra el efecto virucida de CD2 de la invención contra el virus del papiloma humano (VPH).

Descripción detallada de la invención

Las publicaciones y solicitudes descritas aquí se proporcionan únicamente para su descripción antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada de lo aquí contenido debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a ser anterior a dicha publicación en virtud de una invención anterior. Además, los materiales, métodos y ejemplos son sólo ilustrativos, y no pretenden ser limitativos.

En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que comúnmente

entiende un experto en la técnica a la que pertenece la materia objeto aquí. Como se usan aquí, se proporcionan las siguientes definiciones para facilitar la comprensión de la presente invención.

El término "comprender" se usa generalmente en el sentido de incluir, es decir, permitir la presencia de una o más características o componentes. Además, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la frase "que comprende" puede incluir realizaciones análogas descritas en términos de "que consiste en" y/o "que consiste esencialmente en".

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, el término "y/o", usado en una frase tal como "A y/o B", pretende incluir aquí "A y B", "A o B", "A", y "B".

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la forma singular "un", "una", y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se usa aquí, el término "virustático" se refiere a la inhibición del crecimiento y/o desarrollo y/o la replicación de virus, que es diferente de la destrucción de virus. Típicamente, el efecto de inhibición se obtiene mediante el recubrimiento de las cápsides del virus o el bloqueo efectivo de los receptores de la superficie celular, creando así una barrera para la interacción entre un virus y una célula. Sin embargo, un virus permanece activo, puede liberarse, y puede infectar más células.

Como se usa aquí, el término "virucida" se refiere a la neutralización y/o destrucción de un virus. La interacción con compuestos virucidas altera el virus, lo vuelve inerte, y por lo tanto previene nuevas infecciones.

Como se usa aquí, el término "biocompatible" se refiere a ser compatible con células, tejidos, órganos, o sistemas vivos, y que no tiene riesgo de lesión, toxicidad, o rechazo por parte del sistema inmunitario.

Debe entenderse que el término "alquilo", usado solo o en combinación con otros grupos, incluye grupos hidrocarbonados de cadena lineal y ramificados que tienen de 4 a 50, preferiblemente 6 a 20 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo.

Se forma una cápside viral, a través del autoensamblaje, dentro de las células infectadas, y se mantiene en un estado metaestable, es decir, de larga vida pero no eterna. Cuando un virus se adhiere a una célula hospedante, una cascada de eventos da como resultado que la cápside se despliegue y el material genético se libere en la célula. Por lo tanto, es necesario un estado metaestable, ya que la cápside debe desplegarse fácilmente cuando se ha identificado una célula hospedante adecuada. Cada evento de unión está controlado por interacciones supramoleculares, siendo importantes la fuerza, la dirección y el orden de los eventos de unión para una infectividad viral efectiva. Se ha demostrado que la primera unión en la cascada ocurre entre los ligandos virales y los receptores que se encuentran en la superficie de las células hospedantes, tal como el receptor celular de sulfato de heparano (HS) para una gran cantidad de virus que se unen al proteoglicano de sulfato de heparano (HSPG). Mientras que los virus son capaces de mutar rápidamente, el receptor de unión celular está altamente conservado tanto dentro como a través de los virus.

Se ha desarrollado una estrategia biomimética para desarrollar compuestos virucidas de amplio espectro. Para limitar la toxicidad, se han evitado los enfoques biotóxicos conocidos y en su lugar se ha concentrado en imitar el receptor celular, para unirse fuertemente a su ligando viral correspondiente y generar una deformación viral local que finalmente conduciría a mutaciones virales irreversibles, lo que posiblemente conduciría a desmontaje viral. Para lograr una eficacia de amplio espectro, se ha centrado en las interacciones virus-célula que son comunes a muchos virus. Una de estas interacciones es la que existe entre los virus y los receptores de unión a la superficie celular que representan la primerísima etapa del ciclo de replicación del virus. Muchos virus, incluyen el VIH-1, el VHS, el CMVH, el VPH, el virus sincitial respiratorio (VSR), y los filovirus (refs virucidas 21), aprovechan los proteoglicanos de sulfato de heparano (HSPG) como receptores de unión, ya que los HSPG se expresan en la superficie de casi todos los tipos de células eucariotas. La unión tiene lugar entre los virus y los HSPG, por lo general mediante la unión de tramos de aminoácidos básicos en proteínas virales (dominios básicos) y los grupos sulfatados cargados negativamente de las cadenas de sulfato de heparano (HS) en el glicocáliz de la superficie celular.

Al diseñar un compuesto con una densidad muy alta de moléculas largas terminadas en ácido sulfónico, para inducir una fuerte unión multivalente al virus y para imitar el receptor de unión celular, tal como el receptor de sulfato de heparano (HS), se encontró sorprendentemente que tal compuesto tras la interacción con un virus conduce a un cambio irreversible en el virus que conduce a la destrucción del virus y la pérdida permanente de la infectividad viral. Por ejemplo, se descubrió inesperadamente que mediante una modificación química de una unidad de azúcar cíclica, tal como la ciclodextrina, es posible proporcionar una molécula virucida biocompatible que muestra propiedades virucidas a bajas concentraciones frente un amplio intervalo de virus, que incluyen el virus del herpes simple (VHS), el virus del papiloma humano (VPH), el virus sincitial respiratorio (VSR), el virus del dengue, y el lentivirus (un virus derivado del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)).

Un aspecto de la invención proporciona un compuesto virucida que consiste en múltiples (varios) grupos de

alquilsulfato que proporcionan el receptor de unión para los virus que se unen a HSPG. En algunas realizaciones, el compuesto virucida consiste en una densidad muy alta de grupos alquilsulfato. En algunas realizaciones, el compuesto virucida consiste en varios (al menos seis) grupos alquilsulfato muy próximos.

5 En una realización preferida, el grupo alquilsulfato es $-Z-CH_2-(CH_2)_y-SO_3^-$, en el que Z es O o S, e y es al menos 4, preferiblemente y es 4 a 20, preferiblemente y es 7 a 11, lo más preferible y es 10. En otras realizaciones, y es al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11. En otras realizaciones, y es como máximo 100, como máximo 70, como máximo 50, como máximo 25, como máximo 20, como máximo 15.

En otras realizaciones, los compuestos virucidas de la invención tienen un peso molecular de alrededor de 3 kDa.

10 La expresión "un compuesto virucida que consiste en múltiples (varios) grupos alquilsulfato" significa que algunos de los grupos OH del compuesto se convierten en grupos OR, en el que R es $-Z-CH_2-(CH_2)_y-SO_3^-$, en el que Z es O o S, e y es al menos 4, preferiblemente y es 4 a 20, preferiblemente y es 7 a 11, lo más preferible y es 10. En otras realizaciones, y es al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11. En otras realizaciones, y es como máximo 100, como máximo 70, como máximo 50, como máximo 25, como máximo 20, como máximo 15.

15 Contrariamente al conocimiento general, se descubrió inesperadamente que la longitud específica de los grupos alquilsulfato, es decir, 4 a 20 carbonos, preferiblemente 7 a 11, proporciona no sólo un receptor de unión para los virus que se unen a HSPG, sino que también proporciona un efecto virucida, que es diferente del conocido efecto virustático.

En algunas realizaciones, el compuesto virucida es un compuesto biocompatible polimérico virucida.

20 El polímero en los compuestos biocompatibles poliméricos de la invención puede ser tanto polímeros sintéticos como naturales. En una realización de la invención, los polímeros sintéticos se seleccionan del grupo que consiste en poli(etilenglicol) (PEG), poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(acrilamida) (PAAm), poli(acrilato de n-butilo), poli-(α -ésteres), (PEG-b-PPO-b-PEG), poli(N-isopropilacrilamida) (pNIPAAm), y poliácido láctico-glicólico (PLGA). En otra realización de la invención, los polímeros naturales se seleccionan del grupo que consiste en dextrano, dextrinas, glucosa, celulosa, y ciclodextrinas. En una realización preferida, el polímero natural es alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, y gamma-ciclodextrina.

25 El polímero en los compuestos biocompatibles poliméricos de la invención también puede ser un dendrímero (polímero hiperramificado). Los compuestos biocompatibles poliméricos pueden ser micelas, partículas, o hidrogeles.

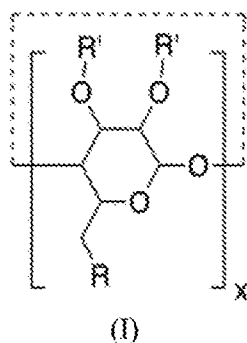
30 Las ciclodextrinas (CD) son derivados de glucosa cíclicos de origen natural que consisten en unidades de glucopiranosido unidas alfa(14). Su estructura cíclica crea una forma de cono truncado con los hidroxilos primarios de las unidades de glucosa en la cara estrecha y los hidroxilos secundarios en la cara más ancha. Cada cara se puede funcionalizar fácil e independientemente ya que los grupos hidroxilo secundarios tienen un fuerte carácter hidrófilo, lo que influye en su reactividad. Las CD naturales más usadas tienen 6, 7 y 8 unidades de glucopiranosido, denominadas alfa, beta y gamma, respectivamente. Debido a la estructura cíclica de las CD, tienen una cavidad hidrófoba capaz de formar complejos de inclusión supramoleculares con moléculas huésped. Como las CD se producen de forma natural, se funcionalizan fácilmente, tienen una cavidad para la inclusión de huéspedes y son biocompatibles, han encontrado

35 uso en muchas aplicaciones comerciales, incluyendo el suministro de fármacos, ambientadores, etc.

40 La diferencia en la reactividad de cada cara de las CD se ha usado para la síntesis de una amplia gama de ciclodextrinas modificadas. La cara principal de las CD se modifica más fácilmente, siendo posible el control sobre el grado y la ubicación de la sustitución. Los derivados de CD que tienen un buen grupo saliente, tales como CD halogenadas, son intermedios importantes en la funcionalización de CD. Al reemplazar todas las unidades de hidroxilo primarias de las CD por unidades de yodo, se obtiene un intermedio que permite la funcionalización completa de la cara primaria, dejando intactos los hidroxilos secundarios y la forma de cono truncado rígido. En una realización, se sintetizó heptaquis-6-yodo-6-desoxi-beta-ciclodextrina seguido de reacción con mercaptoundecanosulfonato (MUS) para producir una CD funcionalizada en la cara primaria con grupos undecanosulfonato. Entonces es posible modificar independientemente la cara secundaria de la ciclodextrina para introducir más grupos solubilizantes, moléculas

45 colorantes, polímeros, etc.

Otro aspecto de la invención describe un compuesto virucida de fórmula (I)



en la que

x es 6, 7 u 8

R es $-Z-CH_2-(CH_2)_y-SO_3^-$

5 Z es O o S

y es al menos 4, preferiblemente y es 4 a 20, preferiblemente y es 7 a 11, lo más preferible y es 10. En otras realizaciones, y es al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11. En otras realizaciones, y es como máximo 100, como máximo 70, como máximo 50, como máximo 25, como máximo 20, como máximo 15.

10 R' se selecciona del grupo que consiste en H, $-(CH_2)_y-SO_3^-$, $-(CH_2)-COOH$, polímero, tal como PEG u otro grupo solubilizante en agua. Preferiblemente, R' es H.

Se entiende que el compuesto virucida de fórmula (I) es un compuesto cíclico, por ejemplo ciclodextrina.

15 Los compuestos virucidas de la invención proporcionan actividad virucida a bajas concentraciones, tal como a niveles micromolares y/o niveles nanomolares, frente a una amplia gama de virus, tales como el virus del herpes simple (VHS), el virus del papiloma humano (VPH), el virus sincitial respiratorio (VSR), el virus del dengue y el lentivirus (un virus derivado del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)).

Otro aspecto de la invención describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos virucidas de la invención y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 En cuanto a los excipientes, vehículos y diluyentes apropiados, se puede hacer referencia a la bibliografía estándar que los describe, por ejemplo al capítulo 25.2 del vol. 5 de "Comprehensive Medicinal Chemistry", Pergamon Press 1990, y a "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", de H.P. Fiedler, Editio Cantor, 2002. La expresión "vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo, excipiente o diluyente que es útil para preparar una composición farmacéutica que generalmente es segura y posee toxicidades aceptables. Los vehículos, excipientes o diluyentes aceptables incluyen aquellos que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un "vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable", como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de dichos vehículos, excipientes y/o diluyentes.

Opcionalmente, la composición farmacéutica de la presente invención comprende además uno o más agentes activos adicionales, preferiblemente agentes antivirales.

30 Los compuestos de la invención que se usan en los métodos de la presente invención pueden incorporarse en una variedad de formulaciones y medicamentos para administración terapéutica. Más particularmente, un compuesto como se proporciona aquí se puede formular en composiciones farmacéuticas mediante la combinación con vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables apropiados, y se puede formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas, o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, grageas, 35 geles, pastas, ungüentos, disoluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, y aerosoles. Como tal, la administración de los compuestos se puede lograr de diversas formas, incluyendo la administración oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intracraneal, y/o intratraqueal. Además, el compuesto se puede administrar de forma local en lugar de sistémica, en una formulación de depósito o de liberación sostenida. Los compuestos pueden formularse con excipientes, diluyentes o vehículos comunes, y se pueden comprimir en comprimidos, o se 40 pueden formular como elixires o disoluciones para una administración oral conveniente, o se pueden administrar por vía intramuscular o intravenosa. Los compuestos se pueden administrar por vía transdérmica, y se pueden formular como formas de dosificación de liberación sostenida y similares. Los compuestos se pueden administrar solos, en combinación entre sí, o se pueden usar en combinación con otros compuestos conocidos.

Las formulaciones adecuadas para uso en la presente invención se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company (1985) Filadelfia, PA, 17^a ed.). Además, para una breve revisión de los métodos para la administración de fármacos, véase Langer, Science (1990) 249:1527-1533.

Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto de la invención, matrices las cuales están en forma de artículos conformados, por ejemplo películas, o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato 2-hidroxietilo), o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (patente de EE. UU. n° 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y [gamma]-L-glutamato de etilo, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tal como LUPRON DEPOT(TM) (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

El compuesto de la presente invención también puede quedar atrapado en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli-(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas coloidales de administración de fármacos (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas, y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16^a edición, Osol, A. Ed. (1980).

Las composiciones farmacéuticas descritas aquí se pueden fabricar de una manera conocida por los expertos en la técnica, es decir, por medio de procedimientos convencionales de mezclamiento, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento, o liofilización. Los siguientes métodos y excipientes son meramente ejemplares y de ningún modo limitativos. Para inyección, el compuesto (y opcionalmente otro agente activo) puede formularse en preparaciones disolviéndolos, suspendiéndolos o emulsionándolos en un disolvente acuoso o no acuoso, tales como aceites vegetales u otros aceites similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores, o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes, y conservantes. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se pueden formular en disoluciones acuosas, preferiblemente en amortiguadores fisiológicamente compatibles tales como disolución de Hanks, disolución de Ringer, o amortiguador salino fisiológico. Para la administración transmucosal, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a atravesar. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

Preferiblemente, las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

La cantidad de un compuesto virucida de la invención que se puede combinar con un material portador para producir una única forma de dosificación variará dependiendo de la enfermedad viral tratada, la especie de mamífero, y el modo particular de administración. También se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, y la dieta del individuo que está siendo tratado; el momento y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad viral concreta que se somete a terapia, como bien saben los expertos en el área.

Otro aspecto de la invención proporciona el compuesto virucida de la invención para uso en el tratamiento y/o prevención de infecciones virales y enfermedades virales.

En algunas realizaciones, los virus son virus que se unen a HSPG. En otras realizaciones, los virus se seleccionan del grupo que consiste en el virus del herpes simple (VHS), el virus del papiloma humano (VPH), el virus sincitial respiratorio (VSR), el virus del dengue, y el lentivirus (un virus derivado del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)).

Como se usan aquí, los términos "sujeto" o "paciente" son bien reconocidos en la técnica, y se usan indistintamente aquí para referirse a un mamífero, incluyendo perros, gatos, ratas, ratones, monos, vacas, caballos, cabras, ovejas, cerdo, camello, y lo más preferible, un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que necesita tratamiento o un sujeto que está siendo infectado por un virus, tal como los virus que se unen a HSPG. Sin embargo, en otras realizaciones, el sujeto puede ser un sujeto sano o un sujeto que ya se ha sometido a un tratamiento. El término no denota una edad o sexo en particular. Así, se pretende cubrir a sujetos adultos, niños y recién nacidos, ya

sean hombres o mujeres.

"Tratamiento" se refiere tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya están infectados por un virus, tal como el virus de unión a HSPG, así como aquellos en los que se debe prevenir la infección viral. Por lo tanto, el mamífero, preferiblemente ser humano, a

5 tratar aquí puede haber sido diagnosticado como infectado por un virus, tal como un virus que se une a HSPG, o puede estar predispuesto o susceptible a ser infectado por un virus, tal como el virus que se une a HSPG. El tratamiento incluye mejorar al menos un síntoma de, curar y/o prevenir el desarrollo de una enfermedad o afección debida a una infección viral. Prevenir significa atenuar o reducir la capacidad de un virus para causar infección o enfermedad, por ejemplo afectando un evento viral posterior a la entrada.

10 "Mamífero", para fines de tratamiento, se refiere a cualquier animal clasificado como mamífero, incluyendo seres humanos, animales domésticos y de granja o animales de compañía, tales como perros, caballos, gatos, vacas, monos, etc. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto de la invención eficaz para alterar un virus, tal como el virus de unión a HSPG, y volverlo inerte, en un sujeto receptor, y/o si su presencia da como

15 resultado un cambio detectable en la fisiología de un sujeto receptor, por ejemplo mejora al menos un síntoma de la infección viral, previene o reduce la tasa de transmisión de al menos un agente viral.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición virucida que comprende una cantidad eficaz del compuesto virucida de la invención y opcionalmente al menos un vehículo adecuado. "Una cantidad eficaz" se refiere a la cantidad suficiente para alterar virus y/o destruir virus y/o neutralizar virus; es decir, suficiente para obtener un efecto virucida.

20 En una realización, el vehículo adecuado se selecciona del grupo que comprende estabilizadores, fragancias, colorantes, emulsionantes, espesantes, agentes humectantes, o mezclas de los mismos. En otra realización, la composición virucida puede estar en forma de un líquido, un gel, una espuma, una pulverización, o una emulsión. En otra realización, la composición virucida puede ser un ambientador, una disolución esterilizante, o una disolución desinfectante.

Otro aspecto de la invención proporciona un dispositivo (o un producto) que comprende la composición virucida de la invención y medios para aplicar y/o dispensar la composición virucida. En otra realización, los medios comprenden un dosificador, un aplicador en pulverización, o un soporte sólido empapado con la composición virucida. En otra

25 realización, el soporte es una tela tejida o no tejida, un textil, una toalla de papel, lana de algodón, una lámina de polímero absorbente, o una esponja.

Otro aspecto de la invención proporciona un método de desinfección y/o esterilización usando los compuestos virucidas de la invención o la composición virucida de la invención. En una realización preferida, el método de desinfección y/o esterilización comprende las etapas de (i) proporcionar al menos un compuesto virucida de la invención o la composición virucida de la invención, (ii) poner en contacto una superficie contaminada con virus o una superficie sospechosa de estar contaminada por virus con el al menos un compuesto virucida de la invención o la

30 composición virucida de la invención durante un tiempo suficiente para obtener un efecto virucida. Preferiblemente, el virus es un virus que se une a HSPG; más preferiblemente, el virus se selecciona del grupo que consiste en el virus del herpes simple (VHS), el virus del papiloma humano (VPH), el virus sincitial respiratorio (VSR), el virus del dengue, y el lentivirus (un virus derivado del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)). En algunas realizaciones, la superficie contaminada con virus es piel humana o animal. En otras realizaciones, la superficie contaminada con virus es una superficie no viva, tales como equipos médicos, ropa, máscaras, muebles, habitaciones, etc.

Otro aspecto de la invención proporciona un uso de los compuestos virucidas de la invención o la composición virucida de la invención para esterilización y/o desinfección. En algunas realizaciones, la esterilización y desinfección es para superficies contaminadas por virus o superficies que se sospecha que están contaminadas por virus. Preferiblemente, el virus es un virus que se une a HSPG; más preferiblemente, el virus se selecciona del grupo que consiste en el virus del herpes simple (VHS), el virus del papiloma humano (VPH), el virus sincitial respiratorio (VSR), el virus del dengue,

45 y el lentivirus (un virus derivado del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)). En algunas realizaciones preferidas, las superficies son piel humana o animal. En otras realizaciones preferidas, las superficies son superficies no vivas, tales como equipos médicos, ropa, máscaras, muebles, habitaciones, etc. En una realización, la composición virucida se usa como desinfectante de manos virucida para uso frecuente. En otra realización, la composición virucida se aplica por pulverización. En una realización adicional, la composición virucida se aplica sobre una máscara protectora.

La descripción anterior se entenderá más completamente con referencia a los siguientes Ejemplos. Sin embargo, tales ejemplos son ejemplares de métodos para practicar la presente invención, y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

Métodos

Todos los materiales de partida se adquirieron de Sigma Aldrich y se usaron tal como se recibieron a menos que se indique lo contrario. Todas las disoluciones acuosas se prepararon en agua desionizada tratada con un sistema de reactivos Milli-Q™ que garantiza una resistividad de $\geq 15 \text{ M}\Omega\text{cm}^{-1}$.

Síntesis de heptaquis-6-yodo-6-desoxi-beta-ciclodextrina (1): CD1

A trifenílfosfina (4 g, 15,25 mmol, 22 eq) en dimetilformamida seca (DMF) (10 ml) se añadió yodo (4 g, 15,76 mmol, 22 eq) durante un período de 10 min. Esta mezcla se añadió a beta-ciclodextrina seca (800 mg), y la disolución se calentó hasta 70°C durante 8 h. Después, la mezcla se concentró hasta la mitad, se enfrió hasta 0°C, y después se añadió metóxido de sodio (3,35 g, disolución al 25% en peso en metanol). La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C, y después se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió metanol (400 ml) para precipitar el producto, que se recogió. El sólido se limpió mediante extracción soxhlet con metanol durante la noche para eliminar el exceso de yodo y trifenílfosfina y producir heptaquis-6-yodo-6-desoxi-beta-ciclodextrina pura.

Síntesis de CD2 (2)

Se disolvió 1 (CD1) (200 mg) en dimetilsulfóxido seco (DMSO) (10 ml) bajo nitrógeno. Se disolvió 11-mercapto-1-undecanosulfonato (MUS) (426,4 mg, 14 eq) en dimetilsulfóxido (10 ml) bajo nitrógeno, y se mezcló con la disolución de 1. Se añadió trietilamina (204,9 μl , 14 eq), y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 días. La mezcla se diluyó con agua y se dializó frente a agua durante 4 días a 60°C (el agua se cambió dos veces al día). La disolución se secó. Si es necesario, se puede usar la precipitación (en éter dietílico).

Ensayos de Inhibición Lentivirus (LV-VSV-G)

El lentivirus pseudotipado VSV-G (LV-VSV-G), que porta GFP como gen informador, se resuspendió en PBS y se incubó con concentraciones crecientes de ciclodextrinas comerciales o sintetizadas en PBS durante 1 h a 37°C antes de la infección celular. La mezcla de virus/ciclodextrinas se añadió posteriormente a células HeLa para LV-VSV-G. La transducción se detuvo después de 48 h, y las células se fijaron con p-formaldehído (PFA) al 1% durante 10-15 minutos a temperatura ambiente, y se resuspendieron en PBS. La eficiencia de transducción, calculada como el % de células GFP+, de LV-VSV-G se midió mediante citometría de flujo.

Ensayo de Inhibición VHS-2

El efecto de las ciclodextrinas (CD) sobre la infección por VHS se evaluó mediante un ensayo de reducción de placas. Las células Vero se sembraron previamente con 24 h de antelación en placas de 24 pocillos a una densidad de 10^5 células. Se incubaron concentraciones crecientes de ciclodextrinas con VHS-2 (multiplicidad de infección (MOI) 0,0003 unidades formadoras de placas (pfu)/célula) a 37°C durante 1 hora, y después las mezclas se añadieron a las células. Después de la adsorción del virus (2 h a 37°C), se eliminó el inóculo de virus, las células se lavaron con medio, y después se cubrieron con un medio que contenía metilcelulosa al 1,2%. Después de 24 h (VHS-2) de incubación a 37°C, las células se fijaron y tiñeron con cristal violeta al 0,1% en etanol al 20%, y se contaron las placas virales. La concentración que produce una reducción del 50% en la formación de placa (IC_{50}) se determinó usando el software Prism comparando los pocillos tratados con el fármaco y los no tratados.

Ensayo de Inhibición VPH-16 PsV

Células 293TT se sembraron previamente con 24 horas de anticipación en placas de fondo plano tratadas con cultivo de tejido de 96 pocillos a una densidad de 2×10^4 células/pocillo en 100 μl de amortiguador de neutralización (DMEM sin rojo fenol, 10% de FBS, 1% de glutamato, 1% de aminoácidos no esenciales, 1% de penicilina-estreptomicina-fungizona, y HEPES 10 mM). Los lotes de PsV diluidos (80 μl /pocillo) se colocaron en placas de poliestireno estériles no tratadas de 96 pocillos (Nalge-Nunc, Roskilde, Dinamarca), se combinaron con 20 μl de ciclodextrinas diluidas en serie, y se colocaron durante 1 h a 37°C. La mezcla de 100 μl de PsV-compuesto se transfirió sobre las células sembradas previamente, y se incubó durante 72 h. La concentración final de PsV fue aproximadamente 1 ng/ml L1. Después de la incubación, se recogieron 25 μl de sobrenadante. El contenido de SEAP en el sobrenadante se determinó usando un kit de quimioluminiscencia Great Escape SEAP (BD Clon-tech, Mountain View, CA) según las instrucciones del fabricante. 30 minutos después de la adición del sustrato, se leyeron las muestras usando un luminómetro Wallac 1420 Victor (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Inc., Wellesley, MA).

Evaluación de la Actividad Virucida Frente a LV-VSV-G

El efecto de las NP sobre la transducción en células HeLa de LV-VSV-G recombinante (10^6 UT/ml - MOI 10) se evaluó incubando una concentración inhibitoria eficaz de ciclodextrinas (CD) (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) con virus durante 2 h a 37°C como se describió previamente (Shogan, 2006). Después de la incubación, la eficiencia de la transducción se determinó por titulación en diluciones altas, y se calculó como el porcentaje de células GFP+ por citometría de flujo.

Evaluación de la Actividad Virucida Frente a VHS-2, VPH-16

Se incubaron virus (10^5 pfu para VHS-2 y VPH-16) y 100 μ g/ml de ciclodextrinas (CD) en diferentes puntos de tiempo (0, 5, 30, 60, o 120 min) a 37°C, y después se investigó el efecto virucida con diluciones en serie de las mezclas. Los títulos virales se calcularon a diluciones en las que la nanopartícula no fue efectiva

5 Ensayo de Reducción del Rendimiento Viral

El ensayo se finaliza para cuantificar el efecto antiviral del compuesto evaluando su efecto sobre la producción de virus infecciosos. Se sembraron células Vero en placas de 24 pocillos a una densidad de 10^5 células/pocillo, y se infectaron por duplicado con VHS-2 a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,01 unidades formadoras de placas (pfu/célula) y en presencia de diluciones en serie del compuesto. Después de la adsorción a 37°C durante 2 h, se eliminó el inóculo de virus, y los cultivos se cultivaron en presencia de diluciones en serie de ciclodextrinas (CD) hasta que los cultivos de control mostraron una citopatología extensa. Los sobrenadantes se recogieron y combinaron según fuera apropiado 24-48 h después de la infección, y los títulos de infectividad del virus libre de células se determinaron por duplicado mediante ensayo de placas en monocapas de células Vero. El criterio de valoración del ensayo fue la concentración efectiva de ciclodextrinas (CD) que redujo la producción de virus en un 50% (EC_{50}) en comparación con los controles de virus sin tratar.

Análisis de FACS

Las células se tripsinizaron, se lavaron con PBS, y se fijaron en PFA (paraformaldehído) al 1% en PBS durante 10 min a temperatura ambiente. Se analizaron aproximadamente 2×10^4 eventos (células) por muestra, y se usaron células sin virus como control negativo para determinar el fondo de autofluorescencia. Las células transducidas se calcularon como el porcentaje de células GFP+ sobre la población total de células analizadas. La expresión de la proteína GFP en células transducidas con LV-VSV-G se evaluó mediante el citómetro de flujo BD FACSCalibur™ (BD Biosciences), y los datos se analizaron con el software BD CELLQuest™ (BD Biosciences).

Análisis de los Datos

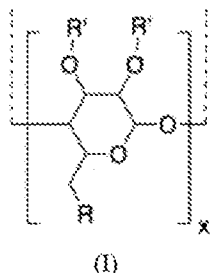
25 Todos los resultados (véase la Tabla 1) se presentan como los valores medios de tres experimentos independientes. Los valores de EC_{50} para las curvas de inhibición se calcularon mediante análisis de regresión usando el programa GraphPad Prism versión 5.0 (GraphPad Software, San Diego, California, EE. UU.) para ajustar una curva de dosis-respuesta sigmoidal de pendiente variable. Los índices de selectividad IS se calcularon dividiendo la CC_{50} entre la EC_{50} .

Tabla 1: Resultados del ensayo virucida para CD1 y CD2

Muestra	Diluciones			
	Lote	1:10	1:100	1:100
Lentivirus	51,79	7,61	1,12	0,50
Lentivirus + CD1 0,5 mg/ml	85,49	27,38	6,26	1,31
Lentivirus + CD2 0,0001 mg/ml	52,12	8,67	1,34	0,51
Lentivirus + CD2 0,001 mg/ml	45,31	6,92	1,09	0,46
Lentivirus + CD2 0,01 mg/ml	0,45	0,32	0,41	0,38
Lentivirus + CD2 0,1 mg/ml	0,42	0,45	0,38	0,34
Lentivirus + CD2 0,5 mg/ml	0,50	0,46	0,31	0,34

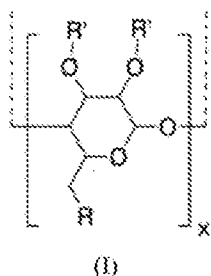
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto virucida que tiene la fórmula (I)



en la que:

- 5 x es 6, 7 u 8,
R es $-Z-CH_2-(CH_2)_y-SO_3^-$,
Z es O o S,
y es al menos 11,
y es como máximo 25, y
- 10 R' se selecciona del grupo que consiste en H, $-(CH_2)_y-SO_3^-$, y $-(CH_2)_y-COOH$, o R' es un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(etilenglicol) (PEG), poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(acrilamida) (PAAm), poli(acrilato de n-butilo), poli(α -ésteres), (PEG-b-PPO-b-PEG), poli(N-isopropilacrilamida) (pNIPAAm), poli(ácido láctico-glicólico) (PLGA), dextrano, dextrinas, glucosa, celulosa, y ciclodextrinas.
2. El compuesto virucida de la reivindicación 1, en el que y es como máximo 20.
- 15 3. El compuesto virucida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R' es H,
4. Un compuesto virucida que comprende una alfa-ciclodextrina, una beta-ciclodextrina o una gamma-ciclodextrina funcionalizada en su cara principal con al menos seis grupos alquilsulfato que proporcionan un receptor de unión para virus que se unen a HSPG,
- en el que dichos grupos alquilsulfato son grupos de al menos C₇, y
- 20 en el que dichos grupos alquilsulfato son grupos de como máximo C₂₀.
5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos virucidas de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
6. El compuesto virucida para uso en el tratamiento y/o la prevención de infecciones virales y enfermedades virales, en el que dicho compuesto virucida es de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o de la fórmula (I)
- 25



en la que:

- x es 6, 7 u 8,
R es $-Z-CH_2-(CH_2)_y-SO_3^-$,

Z es O o S,

y es al menos 4, y

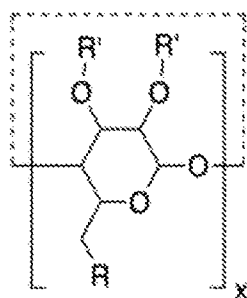
R' se selecciona del grupo que consiste en H, $-(CH_2)_y-SO_3^-$, y $-(CH_2)-COOH$, o R' es un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(etilenglicol) (PEG), poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(acrilamida) (PAAm), poli(acrilato de n-butilo), poli(α -ésteres), (PEG-b-PPO-b-PEG), poli(N-isopropilacrilamida) (pNIPAAm), poli(ácido láctico-glicólico) (PLGA), dextrano, dextrinas, glucosa, celulosa, y ciclodextrinas.

7. El compuesto virucida para uso en el tratamiento y/o prevención de infecciones virales y enfermedades virales de la reivindicación 6, en el que los virus son virus que se unen a HSPG.

8. El compuesto virucida para uso en el tratamiento y/o prevención de infecciones virales y enfermedades virales de la reivindicación 7, en el que los virus se seleccionan del grupo que consiste en virus del herpes simple (VHS), virus del papiloma humano (VPH), virus sincitial respiratorio (VSR), virus del dengue, y lentivirus (un virus derivado del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)).

9. Una composición virucida que comprende una cantidad eficaz del compuesto virucida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y opcionalmente al menos un vehículo adecuado.

10. Un método de desinfección y/o esterilización, que comprende las etapas de (i) proporcionar al menos un compuesto virucida, (ii) poner en contacto una superficie contaminada con virus o una superficie que se sospecha que está contaminada por virus con el al menos un compuesto virucida durante un tiempo suficiente para obtener un efecto virucida, en el que la superficie contaminada con virus es una superficie no viva, y en el que dicho compuesto virucida es de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o de la fórmula (I)



(I)

en la que:

x es 6, 7 u 8,

R es $-Z-CH_2-(CH_2)_y-SO_3^-$,

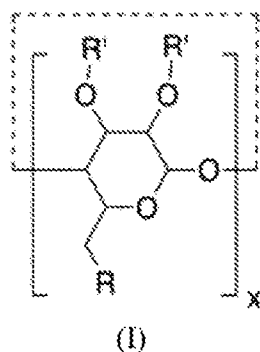
Z es O o S,

y es al menos 4, y

R' se selecciona del grupo que consiste en H, $-(CH_2)_y-SO_3^-$, y $-(CH_2)-COOH$, o R' es un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(etilenglicol) (PEG), poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(acrilamida) (PAAm), poli(acrilato de n-butilo), poli(α -ésteres), (PEG-b-PPO-b-PEG), poli(N-isopropilacrilamida) (pNIPAAm), poli(ácido láctico-glicólico) (PLGA), dextrano, dextrinas, glucosa, celulosa, y ciclodextrinas.

11. Un dispositivo que comprende la composición virucida de la reivindicación 9 y medios para aplicar y/o dispensar la composición virucida.

12. Un uso del compuesto virucida para la esterilización y/o para la desinfección de superficies contaminadas con virus o superficies sospechosas de estar contaminadas con virus, en el que las superficies son superficies no vivas, y en el que dicho compuesto virucida es de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o de la fórmula (I)



en la que:

x es 6, 7 u 8,

R es $-\text{Z}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_y-\text{SO}_3^-$,

5 Z es O o S,

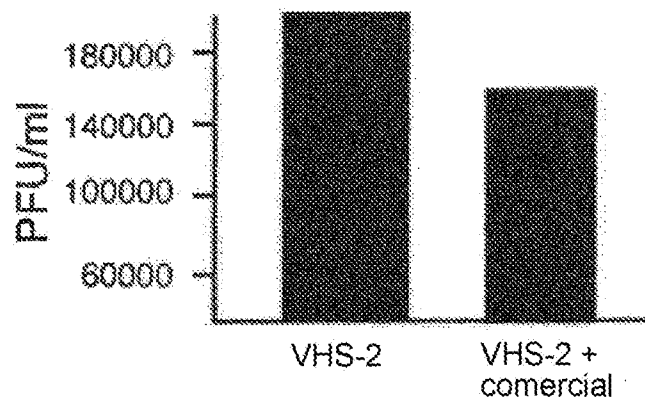
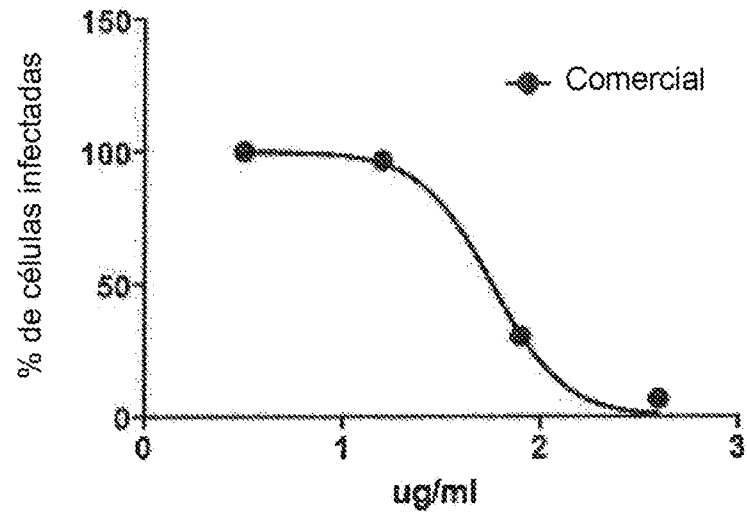
y es al menos 4, y

R' se selecciona del grupo que consiste en H, $-(\text{CH}_2)_y-\text{SO}_3^-$, y $-(\text{CH}_2)-\text{COOH}$, o R' es un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(etilenglicol) (PEG), poli(alcohol vinílico) (PVA), poli(acrilamida) (PAAm), poli(acrilato de n-butilo), poli(α -ésteres), (PEG-b-PPO-b-PEG), poli(N-isopropilacrilamida) (pNIPAAm), poli(ácido láctico-glicólico) (PLGA), dextrano, dextrinas, glucosa, celulosa, y ciclodextrinas.

10

Figura 1

(A)



(B)

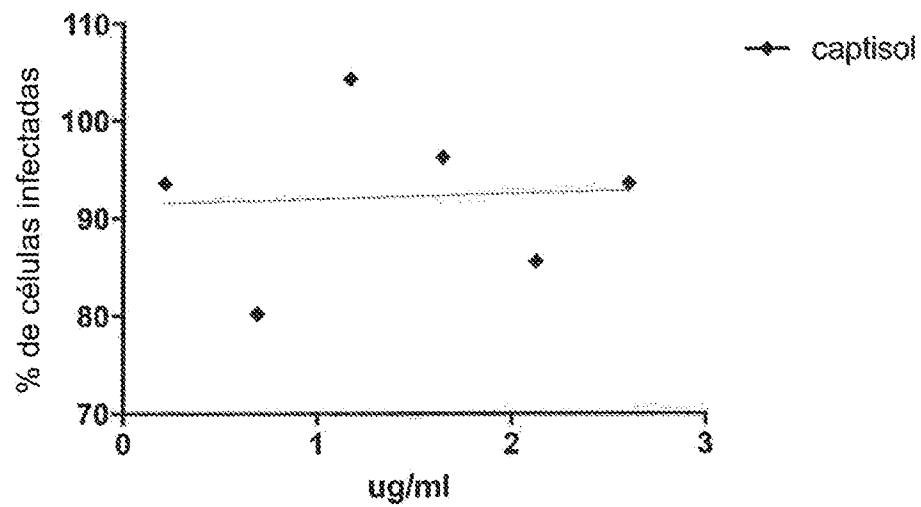


Figura 1 - cont.

(C)

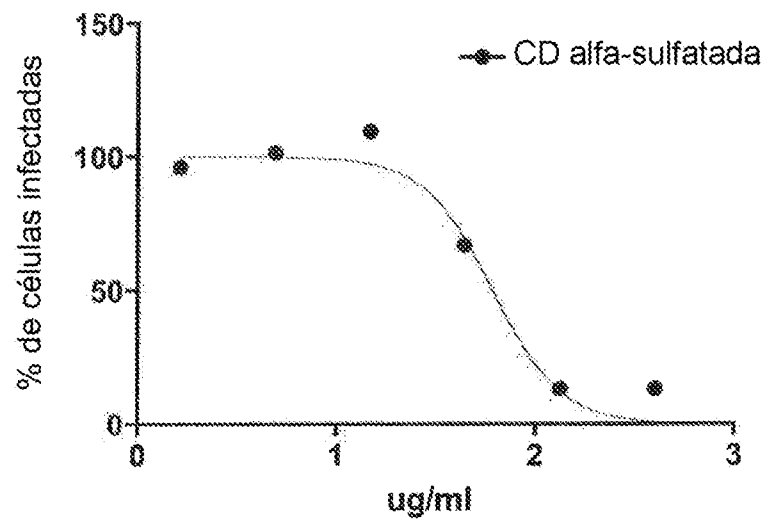


Figura 2

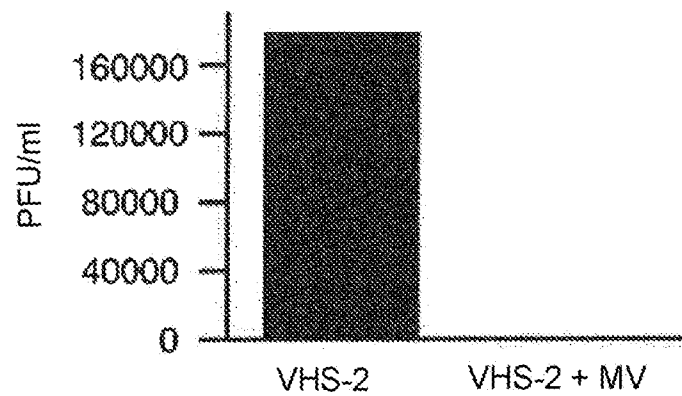
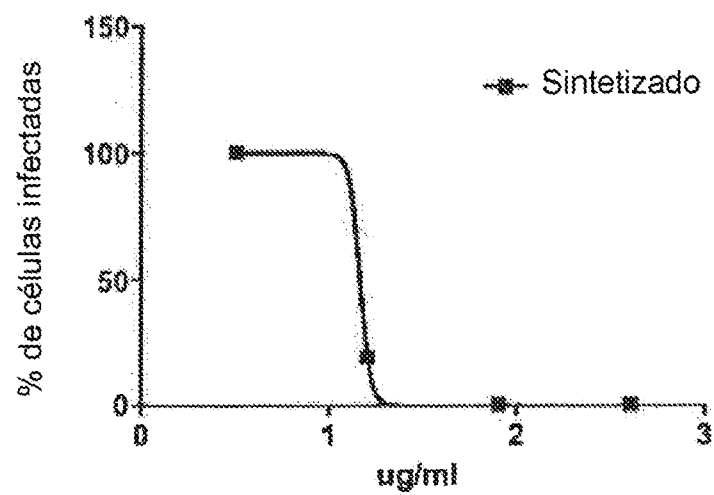


Figura 3

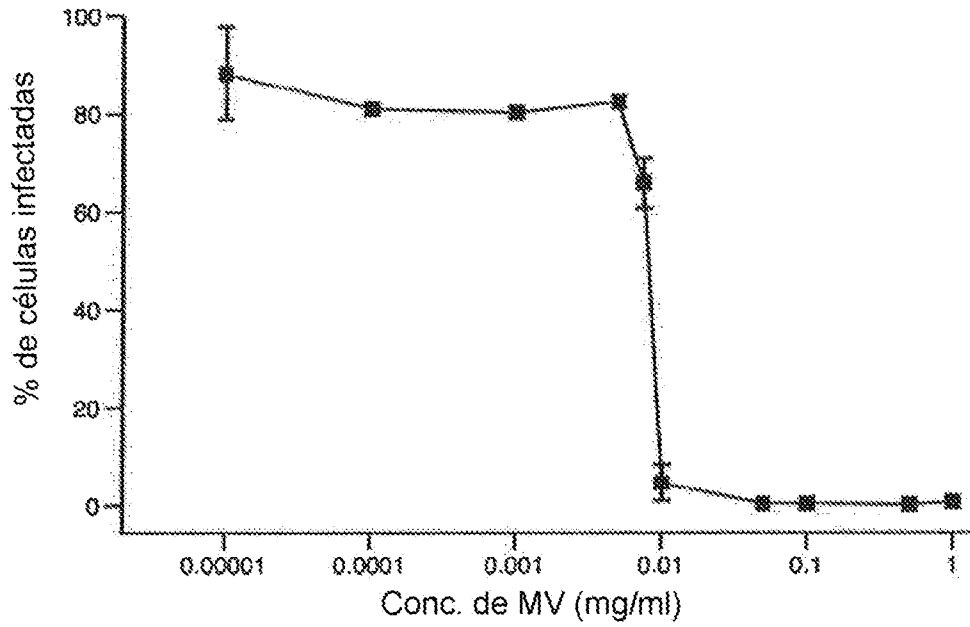


Figura 4

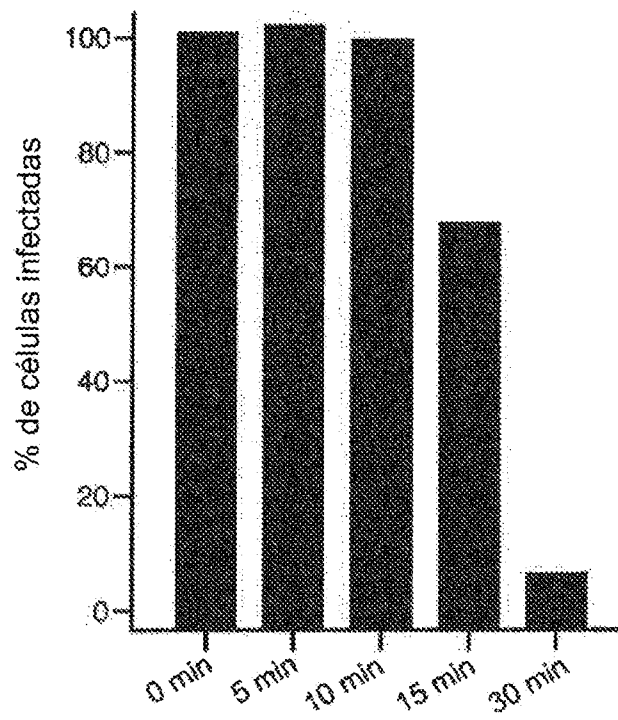


Figura 5

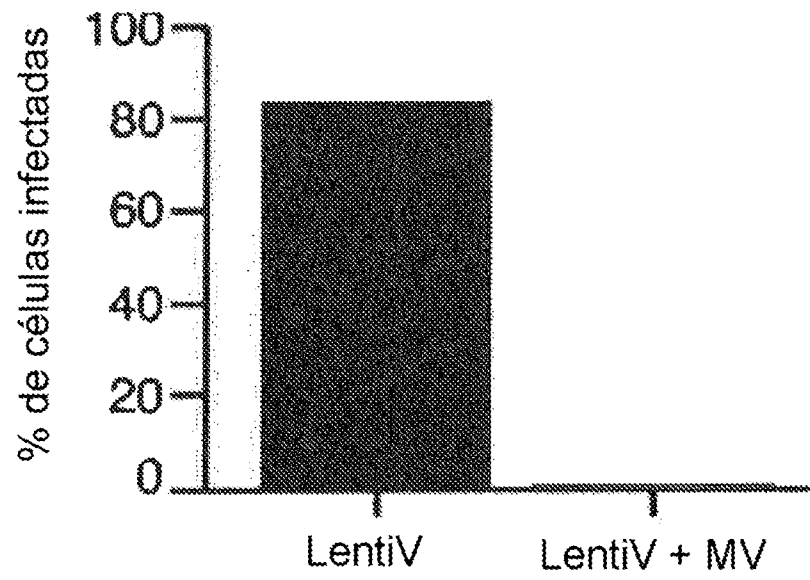


Figura 6

