



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 329 204**

51 Int. Cl.:
A61K 38/21 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99944952 .3**
96 Fecha de presentación : **06.09.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1314436**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2003**

54 Título: **Composición antiviral que comprende interferón en forma de gotas nasales.**

30 Prioridad: **25.01.1999 RU 99100666**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.11.2009

73 Titular/es: **Petr Yakovlevich Gaponyuk**
Caulfield North
3161 Melbourne, VIC, AU
Elena Alexeevna Markova y
Iliya Alexandrovich Markov

72 Inventor/es: **Gaponyuk, Petr Yakovlevich;**
Markova, Elena Alexeevna y
Markov, Iliya Alexandrovich

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 329 204 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

Composición antiviral que comprende interferón en forma de gotas nasales.

5 **Sector de la invención**

La presente invención se puede en farmacología, específicamente en la preparación de composiciones que contienen interferón, que son capaces de conservar su actividad biológica y que pueden administrarse por vía intranasal, por ejemplo, en la preparación de gotas nasales.

10

Antecedentes de la invención

15 Los medicamentos que contienen interferones (naturales, recombinantes o modificados por ingeniería genética) son ampliamente utilizados. Las preparaciones que contienen interferón, además de efectos antivirales, provocan fuertes efectos inmunomoduladores que inducen diversos cambios homeostáticos positivos, efectos antitumorales, etc. (RU, Solicitud 940942742 Cl. A 61 K 38/21, 1997. Patente RU 20957544, Cl. A 61 K 38/21, 1996).

20 En Rusia, los interferones naturales humanos derivados de leucocitos han sido ampliamente utilizados para el tratamiento y prevención de influenza e infecciones respiratorias virales agudas (AVRI) desde finales de los años 1960. Este interferón se prepara a partir de caras preparaciones de sangre de donantes (RU, Patente 2033180, Cl. A 61 K 38/21, 1995. SU, Certificado de Inventor 297296, Cl. A 61 K 36/21, 1977. RU, patente 2108804, Cl. A 61 K 38/21, 1996).

25 Los medicamentos preparados a partir de leucocitos o cualquier otro componente de sangre humana son potencialmente peligrosos y pueden transmitir infecciones virales (hepatitis, virus del herpes, citomegalovirus, SIDA, infecciones lentas, etc.).

30 Debido a ello, se utilizan cada vez más las preparaciones de interferón recombinante o genéticamente modificado de la más alta pureza (hasta 98% puro) para fines clínicos (FS 42-3279-96, VFS 42-2989-97, RU, Patente 2073522 Cl. A 61 38/21, 1997. *Ershov, F.I., El Sistema de Interferón bajo Condiciones Normales y Patológicas* ("The Interferon System under Normal and Pathological Conditions"), Moscú: Medicina, 1966, p. 216.

35 Estas preparaciones son efectivas en el tratamiento de enfermedades oncológicas mediante administración parenteral de altas dosis (3-10 millones UI o más por 24 h) en procesos largos repetidos. Sin embargo, a menudo dichas dosis provocan efectos secundarios tales como trastornos de la hematopoyesis, supresión del sistema inmune, formación de anticuerpos anti-interferón, etc.

40 Sin embargo, la experiencia reciente con la administración clínica de interferones sugiere que su eficacia puede aumentar utilizando formas de medicamento adecuadas (tomando en cuenta las características patogénicas de las enfermedades) diseñadas para administrar altas concentraciones de interferón en el foco de infección viral. Después de dicha administración, el interferón provoca efectos antiviral e inmunomodulador sin efectos citostáticos u otros efectos adversos. Esto hace que sea conveniente desarrollar varias formas de medicamento que contienen interferón diseñados para administración tópica (supositorios, pomadas, gotas, aerosoles, etc.) El análogo más cercano de la presente invención, en términos de la naturaleza del medicamento y del resultado obtenido, es una forma de medicamento antiviral para administración intranasal que contiene inteferón humano, un polímero biocompatible (Poliglucina 6%) y una mezcla de tampones mezclados con los siguientes contenidos de ingredientes por ml de solución:

50	Interferón	(1-6,6).10 ⁵ UI
	Polímero biocompatible (Poliglucina)	5-30
	Mezcla de tampones	pH 7,0-7,6 en solución
55	(RU. Patente 2095081, Cl. A 61 K 38/21, 1977).	

60 Sin embargo, en Rusia no han sido desarrolladas formas de medicamento intranasal que contienen interferón recombinante o modificado genéticamente.

El documento US-A-4.476.116 describe un pulverizador nasal con el objetivo de mejorar la absorción de polipéptido a través de las membranas nasales y que comprende un agente quelante y un polipéptido, en el que el interferón se muestra como un ejemplo, en un excipiente.

65

Breve resumen de la invención

La idea principal de la presente invención fue desarrollar una composición farmacéutica antiviral en forma de gotas nasales que contienen un interferón modificado genéticamente, que puede permitir un contacto prolongado con la mucosa nasal, actúa de manera tópica en el sitio de invasión primaria y reproducción de influenza u otros virus respiratorios, que es fácilmente absorbible y tiene una viscosidad óptima que permite que el medicamento se extienda por la mucosa y sea retenido en ésta durante un tiempo prolongado.

Para solucionar este problema, se ha desarrollado una composición antiviral (gotas nasales), que contiene una preparación líquida de interferón (interferón alfa, beta o gamma modificado genéticamente con una viscosidad de $(1,1-30,0) \cdot 10^{-3}$ Pa*s). El medicamento antiviral preferente comprende un polímero biocompatible, antioxidante y una mezcla de tampones con los siguientes contenidos de ingredientes por ml de mezcla de tampones:

Interferón modificado genéticamente	1.000-500.000 UI
Polímero biocompatible	0,005-0,714 g
Antioxidante	0,0001-0,0008 g

Preferentemente, Trilon B es utilizado como antioxidante y como polímero biocompatible se utiliza polivinilpirrolidona y óxido de polietileno en una proporción de 1:1-50.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

Variante 1. La tecnología de fabricación de esta composición farmacéutica (gotas nasales) es la misma para todas las variantes descritas a continuación. Preparar soluciones de los siguientes ingredientes en recipientes por separado: óxido de polietileno 50%, polivinilpirrolidona 6% y Trilon B acuoso 10%. Filtrar las soluciones. Utilizar tampón fosfato salino como disolvente. Añadir estas soluciones al recipiente de fabricación en la secuencia especificada y esterilizar. A continuación, añadir el interferón modificado genéticamente. Mezclar los ingredientes. Dispensar la solución en recipientes adecuados, herméticamente sellados y etiquetados.

Composición sugerida del medicamento antiviral:

Cada mililitro de la mezcla de tampones comprende:

Interferón beta modificado genéticamente	500,000 UI
Polivinilpirrolidona	0,014 g
Óxido de polietileno	0,7 g
Trilon B	0,0008 g
Viscosidad de la solución	$30,0 \cdot 10^{-3}$ Pa*s

Variante 2. Proceder tal como se describió en la Variante 1.

Composición sugerida del medicamento antiviral:

Cada mililitro de la mezcla de tampones comprende:

Interferón alfa modificado genéticamente	10,000 UI
Polivinilpirrolidona	0,01 g
Óxido de polietileno	0,1 g
Trilon B	0,0004 g
Viscosidad de la solución	$3,0 \cdot 10^{-3}$ Pa*s

ES 2 329 204 T3

Variante 3. Proceder tal como se describió en la Variante 1.

Composición sugerida del medicamento antiviral:

Cada mililitro de la mezcla de tampones comprende:

Interferón gamma modificado genéticamente	1,000 UI
Polivinilpirrolidona	0,05 g
Trilon B	0,0001 g
Viscosidad de la solución	$1,1 \cdot 10^{-3}$ Pa*s

Factibilidad de la fabricación a escala industrial

El medicamento antiviral (gotas nasales) obtenido tal como se ha descrito en la sección anterior tiene la apariencia de un líquido transparente cuya viscosidad difiere entre las variantes. Los análisis de laboratorio realizados en células de animales cultivadas mostraron que el medicamento no es tóxico y conserva completamente su actividad antiviral.

Los ensayos clínicos en 59 voluntarios de 18-20 años mostraron que la composición es segura, bien tolerada y no induce la formación de anticuerpos anti-interferón. Es administrada como gotas nasales para el tratamiento de enfermedad respiratoria aguda e influenza. Para profilaxis de enfermedades respiratorias, el medicamento se administra intranasalmente dos veces al día (2 ó 3 gotas en cada fosa nasal) durante todo el periodo de contacto con el paciente (cada gota es equivalente a 500 UI). Para el tratamiento de influenza, el medicamento se administra en una dosis de 2-3 gotas en cada fosa nasal cada 3-4 horas durante 5 días.

REIVINDICACIONES

1. Composición antiviral en forma de gotas nasales, que comprende interferón, un polímero biocompatible o una mezcla de dichos polímeros y un antioxidante, que están comprendidos en un tampón fosfato salino acuoso como disolvente, siendo el polímero biocompatible polivinilpirrolidona y óxido de polietileno o una mezcla de dichos polímeros, **caracterizada** porque dicho interferón es un interferón modificado genéticamente y porque cada mililitro de dicha composición comprende:

Interferón beta modificado genéticamente	500,000 UI
Polivinilpirrolidona	0,014 g
Óxido de polietileno	0,7 g
Trilon B	0,0008 g

Interferón alfa modificado genéticamente	10,000 UI
Polivinilpirrolidona	0,01 g
Óxido de polietileno	0,1 g
Trilon B	0,0004 g

Interferón gamma modificado genéticamente	1,000 UI
Polivinilpirrolidona	0,05 g
Trilon B	0,0001 g