

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 827 197**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7028 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

A61K 33/04 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014** **PCT/US2014/024262**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014** **WO14165057**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014** **E 14779275 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020** **EP 2968377**

54 Título: **Composiciones y procedimientos para tratar enfermedades infecciosas**

30 Prioridad:

12.03.2013 US 201361777484 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2021

73 Titular/es:

SICHTNIK, LASZLO (100.0%)
5800 Arlington Avenue 16J
Bronx, New York 10472, US

72 Inventor/es:

SICHTNIK, LASZLO

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

Observaciones:

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

ES 2 827 197 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

Composiciones y procedimientos para tratar enfermedades infecciosas

5 Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente de EE. UU. con n.º de serie 61/777484, presentada el 12 de marzo de 2013.

10 Antecedentes

[0002] Ciertas plantas, tales como los miembros de la familia *Sapindaceae* y plantas comestibles como el sorgo y las alubias de Lima, contienen metabolitos secundarios cianogénicos. Las plantas almacenan sus metabolitos secundarios cianogénicos en compartimentos separados de las enzimas catabólicas o hidrolizantes. La degradación de los metabolitos secundarios cianogénicos y la liberación posterior de cianuro (CN-) no se producen hasta que la lesión a la planta causa la mezcla de las enzimas y los componentes del sustrato. Los metabolitos secundarios cianogénicos son estables en ausencia de una enzima catabólica.

Resumen

[0003] La invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que los glucósidos cianogénicos y sus grupos químicamente activos, las cianohidrinas, son seguros y eficaces contra enfermedades infecciosas cuando se administran a animales, e incluso a seres humanos. Una cantidad grande de compuesto cianogénico estabilizado puede ser ingerida por, o inyectada en, el cuerpo de un animal o un ser humano sin efectos secundarios tóxicos, aunque las composiciones según la invención funcionan a dosis bajas.

[0004] Las composiciones y los procedimientos proporcionan un medicamento de amplio espectro que tiene una ventaja enorme en la asistencia sanitaria y la epidemiología de los seres humanos y animales, incluso en zonas del mundo en las que las pruebas de diagnóstico específicas no son fácilmente asequibles. Los esfuerzos para erradicar las enfermedades infecciosas se pueden beneficiar enormemente de la eliminación rápida del virus infeccioso de los pacientes, reduciendo de ese modo la propagación del virus. Las composiciones y los procedimientos descritos en esta memoria también se pueden usar para prevenir la propagación de enfermedades a personas o animales susceptibles.

[0005] Las composiciones adecuadas según la reivindicación 1 y útiles en la invención incluyen glucósidos cianogénicos, cianohidrinas y cianolípidos (Tipos I-IV). Las composiciones son eficaces contra virus, bacterias, hongos, parásitos y protozoos. Por consiguiente, las composiciones son capaces de prevenir y curar enfermedades inducidas por virus, bacterias, hongos, parásitos y protozoos. Adicionalmente, son útiles para tratar la inflamación, lo que incluye la inflamación asociada a enfermedad. La inflamación puede ser aguda o crónica.

[0006] En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad infecciosa que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más compuestos cianogénicos o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un paciente con necesidad de los mismos, en una composición según la reivindicación 1. El uno o más compuestos cianogénicos pueden incluir cada uno independientemente uno o más glucósidos cianogénicos, una o más cianohidrinas, uno o más cianolípidos o una combinación de los mismos.

[0007] En algunas realizaciones, el uno o más glucósidos cianogénicos comprenden cada uno independientemente acalifina, acacipetalina, amigdalina, anaglífico, cardioespermina, deidaclina, dihidromaronina, durrina, epidermina, epilucumina, epiproacacipetalina, epiheterodendrína, epilotaustralina, epivolquenina, grayanina, ginocardina, heterodendrína, holocalina, isosarmentosina, isotrigloquinina, linamarina, linustatina, lotaustralina, lucumina, nandina, neolinustatina, oxiantina, benzoato de oxiantina, pasicapsina, pasibiflorina, pasitrfasciatina, proacacipetalina, proacaciberina, proteacina, prunasina, sambunigrina, samentosina, suberina, suterlandina, taractofilina, taxifilina, tetrafilina, trigloquinina, vicianina, volquenina, xerantina, zierina, zierinxilósido o una combinación de los mismos.

[0008] En algunas realizaciones, la una o más cianohidrinas son cada una independientemente cianohidrina de acetona, cianohidrina de acetaldehído, cianohidrina, cianohidrina de butiraldehído, cianohidrina de etil metil cetona, cianohidrina de isopropil metil cetona, cianohidrina de metil t-butil cetona, cianohidrina de ciclobutanona, cianohidrina de ciclopentanona, cianohexanona, cianohidrina de benzaldehído, cianohidrina de p-metoxibenzaldehído, cianohidrina de o-metoxibenzaldehído, cianohidrina de dietil cetona, cianohidrina de butil metil cetona, cianohidrina de ciclododecanona, cianohidrina de propionaldehído y cianohidrina de furfuraldehído o una combinación de las mismas.

[0009] En algunas realizaciones, el uno o más cianolípidos comprenden cada uno independientemente uno o más cianolípidos de Clase I, uno o más cianolípidos de Clase II, uno o más cianolípidos de Clase III, uno o más

cianolípidos de Clase IV o una combinación de los mismos.

[0010] En algunas realizaciones, el uno o más cianolípidos comprenden cada uno independientemente L-leucina.

5

[0011] En algunas realizaciones, la enfermedad infecciosa es causada por una o más bacterias, uno o más virus, uno o más protozoos, uno o más hongos, uno o más parásitos o una combinación de los mismos.

[0012] En algunas realizaciones, la una o más bacterias comprenden cada una independientemente una o más bacterias patógenas.

[0013] En algunas realizaciones, la una o más bacterias comprenden cada una independientemente *Bacillus*, *Bartonella*, bacterioides, *Bordetella*, *Borrelia*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Chlamydomydia*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Coxiella*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Ehrlichia*, *Francisella*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Helicobacter*, *Legionella*, *Leptospira*, *Listeria*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Moraxella*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Pseudomonas*, *Rickettsia*, *Rochalimaea*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Treponema*, *Vibrio*, *Yersinia* o una combinación de las mismas.

[0014] En algunas realizaciones, la una o más bacterias son cada una independientemente una o más bacterias resistentes a los antibióticos. Por ejemplo, cada una de la una o más bacterias resistentes a los antibióticos puede incluir independientemente *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Enterococcus* resistentes a la vancomicina, *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente o una combinación de las mismas.

[0015] En algunas realizaciones, el uno o más virus comprenden cada uno independientemente uno o más virus de ARN patógenos, uno o más virus de ADN patógenos o una combinación de los mismos.

[0016] En algunas realizaciones, el uno o más virus comprenden cada uno independientemente *Adenoviridae*, *Papillomaviridae*, *Parvoviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae*, *Hepadnaviridae*, *Polyomaviridae*, *Anelloviridae*, *Reoviridae*, *Picornaviridae*, *Caliciviridae*, *Togaviridae*, *Arenaviridae*, *Flaviviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Bunyaviridae*, *Rhabdoviridae*, *Filoviridae*, *Coronaviridae*, *Astroviridae*, *Bornaviridae*, *Arteriviridae*, *Hepeviridae*, virus de la hepatitis B, *Asfarviridae* o una combinación de los mismos.

[0017] En algunas realizaciones, el uno o más protozoos comprenden cada uno independientemente *Acineta*, *Actinophrys*, *Actinosphaerium*, *Amphidinium*, *Amphileptus*, *Amphisiella*, *Anisonema*, *Anthophysis*, *Arcella*, *Blepharisma*, *Calocyclas*, *Carchesium*, *Centropyxis*, *Chilodonella*, *Chilomonas*, *Colpes*, *Colpoda*, *Cyclidium*, *Dictyopora*, *Dileptus*, *Dileptus*, *Diophrys*, *Disematostoma*, *Diplomonada*, *Epistylis*, *Euglena*, *Euglypha*, *Euplotes*, *Eusyringium*, *Frontonia*, *Halteria*, *Heliodiscus*, *Heteronema*, *Hexastylus*, *Ichthyophthirius*, *Keronopsis*, *Lacrymaria*, *Leishmania*, *Lembadion*, *Lithochytris*, *Litonotus*, *Lophospyris*, *Loxophyllum*, *Nassula*, *Opalina*, *Ophrydium*, *Oxytricha*, *Paramecium*, *Peranema*, *Peridinium*, *Phacus*, *Plasmodium*, *Pleuronema*, *Podocytis*, *Pyxicola*, *Rhabdostyla*, *Rhizamoeba*, *Spiroloculina*, *Spirostomum*, *Stichotricha*, *Strombidium*, *Stylonychia*, *Tetrahymena*, *Thuricola*, *Thyrsocytis*, *Trachelomonas*, *Tracheloraphis*, *Trichomonas*, *Trypanosoma*, *Urocentrum*, *Urostyla*, *Vorticella*, *Xiphosphaera*, *Xiphostylus* o una combinación de los mismos.

[0018] En algunas realizaciones, el uno o más hongos comprenden cada uno independientemente *Alternaria*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Ceratocystis*, *Chrysosporium*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Epidermophyton*, *Exophiala*, *Fusarium*, *Helminthosporium*, *Histoplasma*, *Microsporum*, *Paracoccidioides*, *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Pityrosporum*, *Saccharomyces*, *Sporothrix*, *Trichophyton* o una combinación de los mismos.

[0019] En algunas realizaciones, el uno o más parásitos comprenden cada uno independientemente uno o más nematodos parasitarios, uno o más platelmintos parasitarios o una combinación de los mismos.

[0020] En algunas realizaciones, el uno o más nematodos parasitarios comprenden *Ascaris*.

[0021] En algunas realizaciones, los platelmintos parasitarios comprenden *Schistosoma*.

55

[0022] En algunas realizaciones, el uno o más compuestos cianogénicos tienen una biodisponibilidad alta.

[0023] En algunas realizaciones, el uno o más compuestos cianogénicos se formulan cada uno independientemente como sales o conjugados hidrosolubles o liposolubles. En algunas realizaciones, el uno o más compuestos cianogénicos comprenden cada uno independientemente uno o más extractos vegetales purificados farmacéuticamente aceptables.

[0024] En algunas realizaciones, se administran uno o más medicamentos antiviricos, uno o más antibióticos, uno o más medicamentos antiparasitarios, uno o más medicamentos antipalúdicos, uno o más medicamentos antifúngicos o una combinación de los mismos, con la composición cianogénica.

65

- [0025]** En algunas realizaciones, uno o más medicamentos antivíricos comprenden cada uno independientemente aciclovir, famciclovir, valaciclovir, amantadina, oseltamivir, rimantidina, zanamivir, cidofovir, foscarnet, ganciclovir, ribavirina, penciclovir, buciclovir, derivados de guanosina acíclica, (E)-5-(2-bromovinil)-2'-
5 desoxiuridina, bacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, zidovudina, delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina, amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, enfuvirtida, maraviroc, raltegravir o una combinación de los mismos.
- 10 **[0026]** En algunas realizaciones, el uno o más antibióticos comprenden cada uno independientemente cefazolina, cefradina, cefaclor, cefapirina, ceftizoxima, cefoperazona, cefotetán, cefutoxima, cefotaxima, cefadroxilo, ceftazidima, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefoxitina, cefonicida, ceforanida, ceftriaxona, cefadroxilo, cefradina, cefuroxima, ciclosporina, ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V potasio, piperacilina, oxacilina, bacampicilina, cloxacilina, ticarcilina, azlocilina, carbenicilina, meticilina, nafcilina, eritromicina, tetraciclina,
15 doxiciclina, minociclina, aztreonam, cloranfenicol, clorhidrato de ciprofloxacino, clindamicina, metronidazol, gentamicina, lincomicina, tobramicina, vancomicina, sulfato de polimixina B, colistimetato, colistina, azitromicina, augmentina, sulfametoxazol, trimetoprim, gatifloxacino, ofloxacino o una combinación de los mismos.
- 20 **[0027]** En algunas realizaciones, el uno o más medicamentos antiparasitarios comprenden cada uno, independientemente, albendazol, anfotericina B, dietilcarbamacina, eflornitina, ivermectina, mebendazol, melarsporal, metronidazol, miltefosina, niclosamida, prazicuantel, pamoato de pirantel, rifampina, tiabendazol, tinidazol, yinidazol o una combinación de los mismos.
- 25 **[0028]** En algunas realizaciones, el uno o más medicamentos antipalúdicos comprenden cada uno independientemente amodiaquina, arteméter, artemisinina, atovuona-proguanilo, coartem, hidroxiclороquina, lumefantrina o una combinación de los mismos.
- 30 **[0029]** En algunas realizaciones, el uno o más medicamentos antifúngicos comprenden cada uno, independientemente, anfotericina B, candicidina, filipina, hamicina, natamicina, nistatina, rimocidina, bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, isoconazol, cetoconazol, miconazol, omaconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, albaconazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol, ravoconazol, terconazol, voriconazol, abafungina, amorolfina, butenafina, naftifina, terbinafina, anidulafungina, caspofungina, micafungina, ciclopiroxolamina, flucitosina, griseofulvina, haloproquina, poligodial, tolnaftato, ácido undecilénico, cloruro de metilosanilina o una combinación de los mismos.
- 35 **[0030]** En algunas realizaciones, el dimetilsulfóxido se coadministra con el compuesto cianogénico.
- [0031]** En algunas realizaciones, el compuesto cianogénico se administra con uno o más agentes destructores de biopelículas. El uno o más agentes destructores de biopelículas pueden comprender cada uno independientemente,
40 p. ej., una combinación de uno o más 2-aminoimidazoles con uno o más antibióticos, claritromicina, yodo, uno o más aceites esenciales, serrapeptasa o una combinación de los mismos.
- [0032]** En algunas realizaciones, el uno o más aceites esenciales comprenden cada uno independientemente romero, menta, árbol del té, ajo, aloe vera, regaliz, hierba de San Juan, clavo, tomillo, arándano rojo, té verde, buchú,
45 rooibos, equinácea, menta verde, eucalipto, hierba de jengibre, aceite de clavo o una combinación de los mismos.
- [0033]** El compuesto cianogénico se administra con tiosulfato de sodio, tiosulfato de potasio o una combinación de los mismos.
- 50 **[0034]** En algunas realizaciones, el uno o más compuestos cianogénicos se formulan cada uno independientemente en una píldora, una cápsula, un gránulo, un comprimido, una miniesfera, una suspensión, una inyección, una infusión, un supositorio, un sistema de administración continua, un jarabe, una tintura, una pomada, una crema, un colirio, una gota ótica, una purga, un lavado, un medicamento de absorción lenta, un apósito o una pastilla para chupar.
- 55 **[0035]** En algunas realizaciones, el uno o más compuestos cianogénicos se administran cada uno independientemente por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intrapleuraleal, intrabronquial, intrauterina, oral, tópica, rectal, en las articulaciones, en el sistema urinario, en el hueso y los dientes, en una bolsa gingival, en un oído, en un ojo, en la conjuntiva, en la nariz y los senos paranasales, por vía sublingual, intratecal,
60 intraarticular o en el líquido cefalorraquídeo.
- [0036]** En algunas realizaciones, el uno o más compuestos cianogénicos se aplican como un apósito para heridas.
- 65 **[0037]** En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero, p. ej., un animal domesticado tal como un perro

o un gato. En otras realizaciones, el paciente es un ser humano.

[0038] En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad infecciosa administrando una cantidad farmacéuticamente eficaz de amigdalina, un solvato o un hidrato de la misma, a un mamífero con necesidad de la misma.

[0039] En algunas realizaciones, la enfermedad infecciosa es por una o más bacterias, uno o más virus, uno o más protozoos, uno o más hongos, uno o más parásitos o una combinación de los mismos.

10 **[0040]** En algunas realizaciones, la una o más bacterias comprenden cada una independientemente una o más bacterias patógenas.

[0041] En algunas realizaciones, la una o más bacterias comprenden cada una independientemente *Bacillus*, *Bartonella*, bacterioides, *Bordetella*, *Borrelia*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Chlamydophila*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Coxiella*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Ehrlichia*, *Francisella*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Helicobacter*, *Legionella*, *Leptospira*, *Listeria*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Moraxella*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Pseudomonas*, *Rickettsia*, *Rochalimaea*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Treponema*, *Vibrio*, *Yersinia* o una combinación de las mismas.

20 **[0042]** En algunas realizaciones, la una o más bacterias comprenden cada una independientemente una o más bacterias resistentes a los antibióticos.

[0043] En algunas realizaciones, la una o más bacterias resistentes a los antibióticos incluyen cada una independientemente *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Enterococcus* resistentes a la vancomicina, *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente o una combinación de las mismas.

[0044] En algunas realizaciones, el uno o más virus comprenden cada uno independientemente uno o más virus de ARN patógenos, uno o más virus de ADN patógenos o una combinación de los mismos.

30 **[0045]** En algunas realizaciones, el uno o más virus comprenden cada uno independientemente *Adenoviridae*, *Papillomaviridae*, *Parvoviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae*, *Hepadnaviridae*, *Polyomaviridae*, *Anelloviridae*, *Reoviridae*, *Picornaviridae*, *Caliciviridae*, *Togaviridae*, *Arenaviridae*, *Flaviviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Bunyaviridae*, *Rhabdoviridae*, *Filoviridae*, *Coronaviridae*, *Astroviridae*, *Bornaviridae*, *Arteriviridae*, *Hepeviridae*, virus de la hepatitis B, *Asfarviridae* o una combinación de los mismos.

35 **[0046]** En algunas realizaciones, el uno o más protozoos comprenden cada uno independientemente *Acineta*, *Actinophrys*, *Actinosphaerium*, *Amphidinium*, *Amphileptus*, *Amphisiella*, *Anisonema*, *Anthophysis*, *Arcella*, *Blepharisma*, *Calocyclas*, *Carchesium*, *Centropyxis*, *Chilodonella*, *Chilomonas*, *Colpes*, *Colpoda*, *Cyclidium*, *Dictyoprora*, *Diffugia*, *Dileptus*, *Diophrys*, *Disematostoma*, *Diplomonada*, *Epistylis*, *Euglena*, *Euglypha*, *Euplotes*, *Eusyringium*, *Frontonia*, *Halteria*, *Heliodiscus*, *Heteronema*, *Hexastylus*, *Ichthyophthirius*, *Keronopsis*, *Lacrymaria*, *Leishmania*, *Lembadion*, *Lithochytris*, *Litonotus*, *Lophospyris*, *Loxophyllum*, *Nassula*, *Opalina*, *Ophrydium*, *Oxytricha*, *Paramecium*, *Peranema*, *Peridinium*, *Phacus*, *Plasmodium*, *Pleuronema*, *Podocytis*, *Pyxicola*, *Rhabdostyla*, *Rhizamoeba*, *Spiroloculina*, *Spirostomum*, *Stichotricha*, *Strombidium*, *Stylonychia*, *Tetrahymena*, *Thuricola*, *Thyrsocytis*, *Trachelomonas*, *Tracheloraphis*, *Trichomonas*, *Trypanosoma*, *Urocentrum*, *Urostyla*, *Vorticella*, *Xiphosphaera*, *Xiphostylus* o una combinación de los mismos

[0047] En algunas realizaciones, el uno o más hongos comprenden cada uno independientemente *Alternaria*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Ceratocystis*, *Chrysosporium*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Epidermophyton*, *Exophiala*, *Fusarium*, *Helminthosporium*, *Histoplasma*, *Microsporum*, *Paracoccidioides*, *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Pityrosporum*, *Saccharomyces*, *Sporothrix*, *Trichophyton* o una combinación de los mismos.

[0048] En algunas realizaciones, el uno o más parásitos comprenden cada uno independientemente uno o más nematodos parasitarios, uno o más platelmintos parasitarios o una combinación de los mismos.

55 **[0049]** En algunas realizaciones, el uno o más nematodos parasitarios comprenden *Ascaris*.

[0050] En algunas realizaciones, la amigdalina se formula como una sal o un conjugado hidrosolubles o liposolubles.

60 **[0051]** En algunas realizaciones, la amigdalina comprende uno o más extractos vegetales purificados farmacéuticamente aceptables.

[0052] En algunas realizaciones, el compuesto cianogénico se administra con uno o más medicamentos antiviricos, uno o más antibióticos, uno o más medicamentos antiparasitarios, uno o más medicamentos antipalúdicos, uno o más medicamentos antifúngicos o una combinación de los mismos.

- [0053]** En algunas realizaciones, el uno o más medicamentos antivíricos comprenden cada uno independientemente aciclovir, famciclovir, valaciclovir, amantadina, oseltamivir, rimantidina, zanamivir, cidofovir, foscarnet, ganciclovir, ribavirina, penciclovir, buciclovir, derivados de guanósina acíclica, (E)-5-(2-bromovinil)-2'-
5 desoxiuridina, bacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, zidovudina, delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina, amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, enfuvirtida, maraviroc, raltegravir o una combinación de los mismos.
- 10 **[0054]** En algunas realizaciones, el uno o más antibióticos comprenden cada uno independientemente cefazolina, cefradina, cefaclor, cefapirina, ceftizoxima, cefoperazona, cefotetán, cefutoxima, cefotaxima, cefadroxilo, ceftazidima, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefoxitina, cefonicida, ceforanida, ceftriaxona, cefadroxilo, cefradina, cefuroxima, ciclosporina, ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V potasio, piperacilina, oxacilina, bacampicilina, cloxacilina, ticarcilina, azlocilina, carbenicilina, meticilina, nafcilina, eritromicina, tetraciclina,
15 doxiciclina, minociclina, aztreonam, cloranfenicol, clorhidrato de ciprofloxacino, clindamicina, metronidazol, gentamicina, lincomicina, tobramicina, vancomicina, sulfato de polimixina B, colistimetato, colistina, azitromicina, augmentina, sulfametoxazol, trimetoprim, gatifloxacino, ofloxacino o una combinación de los mismos.
- [0055]** En algunas realizaciones, uno o más medicamentos antiparasitarios comprenden cada uno
20 independientemente albendazol, anfotericina B, dietilcarbamacina, eflornitina, ivermectina, mebendazol, melarsporal, metronidazol, miltefosina, niclosamida, prazicuantel, pamoato de pirantel, rifampicina, tiabendazol, tinidazol, yinidazol o una combinación de los mismos.
- [0056]** En algunas realizaciones, uno o más medicamentos antipalúdicos comprenden cada uno
25 independientemente amodiaquina, arteméter, artemisinina, atovuona-proguanilo, coartem, hidroxiclороquina, lumefantrina o una combinación de los mismos.
- [0057]** En algunas realizaciones, uno o más medicamentos antifúngicos comprenden cada uno independientemente anfotericina B, candicidina, filipina, hamicina, natamicina, nistatina, rimocidina, bifonazol,
30 butoconazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, isoconazol, cetoconazol, miconazol, omaconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, albaconazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol, ravuconazol, terconazol, voriconazol, abafungina, amorolfina, butenafina, naftifina, terbinafina, anidulfungina, caspofungina, micafungina, ciclopiroxolamina, flucitosina, griseofulvina, haloprogina, poligodial, tolnaftato, ácido undecilénico, cloruro de metilrosanilina o una combinación de los mismos.
- 35 **[0058]** En algunas realizaciones, la amigdalina, el solvato o el hidrato de la misma se administra con dimetilsulfóxido.
- [0059]** En algunas realizaciones, el mamífero es, p. ej., un ser humano, un perro, un gato, un caballo, una vaca
40 o un cerdo.
- [0060]** En un aspecto adicional más, la invención proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad infecciosa vírica administrando una cantidad farmacéuticamente eficaz de amigdalina, un solvato o un hidrato de la misma, a un mamífero con necesidad de los mismos.
- 45 **[0061]** En algunas realizaciones, el uno o más virus comprenden cada uno independientemente uno o más virus de ARN patógenos, uno o más virus de ADN patógenos o una combinación de los mismos.
- [0062]** En algunas realizaciones, el uno o más virus comprenden cada uno independientemente *Adenoviridae*,
50 *Papillomaviridae*, *Parvoviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae*, *Hepadnaviridae*, *Polyomaviridae*, *Anelloviridae*, *Reoviridae*, *Picornaviridae*, *Caliciviridae*, *Togaviridae*, *Arenaviridae*, *Flaviviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Bunyaviridae*, *Rhabdoviridae*, *Filoviridae*, *Coronaviridae*, *Astroviridae*, *Bornaviridae*, *Arteriviridae*, *Hepeviridae*, virus de la hepatitis B, *Asfarviridae* o una combinación de los mismos.
- 55 **[0063]** En algunas realizaciones, la enfermedad infecciosa vírica es causada por el parvovirus canino, el virus de la gripe humana, el virus del resfriado humano o el virus del herpes felino.
- [0064]** En algunas realizaciones, la amigdalina se formula como sales o conjugados hidrosolubles o liposolubles.
- 60 **[0065]** En algunas realizaciones, la amigdalina comprende uno o más extractos vegetales purificados farmacéuticamente aceptables.
- [0066]** En algunas realizaciones, la amigdalina se administra con dimetilsulfóxido.
- 65

[0067] En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano, un perro o un gato.

[0068] A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en esta memoria tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece esta invención.

5 Los procedimientos y materiales adecuados se describen a continuación. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, que incluye las definiciones. Además, los materiales, procedimientos y ejemplos son únicamente ilustrativos y no están destinados a ser limitantes.

[0069] Otras características y ventajas de la invención resultan evidentes a partir de la descripción siguiente y a partir de las reivindicaciones.

Descripción

[0070] Se ha descubierto que hay un “sistema inmunitario” o mecanismo protector bioquímico que existe en el cuerpo de los animales y seres humanos y que forma una primera línea de defensa contra los microbios y parásitos. Esta protección bioquímica es creada de manera natural por el consumo de ciertos alimentos y controla la mayoría de las infecciones víricas, bacterianas y parasitarias, en algunos casos sin la activación completa del sistema inmunitario innato y la activación del sistema inmunitario adaptativo. Por lo tanto, se presentarían muy pocos signos de enfermedad, tales como, en la infección por gripe, fiebre o transpiración, ya que no hay activación de las citocinas. El escudo bioquímico elimina silenciosamente el virus sin alertar a las capas más profundas de la inmunidad. También se ha descubierto que este escudo bioquímico se puede agotar y volver no funcional. Esto impondría de otro modo una tensión adicional sobre el sistema inmunitario biológico de tal manera que el individuo pronto se extenuaría y, por lo tanto, sería vulnerable a infecciones frecuentes. La administración de las composiciones de la invención al cuerpo de un ser humano o un animal puede restablecer este escudo protector natural antes o después de que se produzca una infección microbiana y lograr una prevención o curación de una infección real.

[0071] El escudo bioquímico se forma administrando a un sujeto extractos vegetales purificados y/o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, derivados de extractos vegetales, conjugados de extractos vegetales y/o sus análogos sintéticos y todos sus estereoisómeros, isómeros quirales, epímeros, enantiómeros y/u otros sustratos enzimáticos naturales. La administración puede ser por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intrapleural, intrabronquial, intrauterina, oral, tópica, en las articulaciones, en el sistema urinario, en el hueso y los dientes, en la bolsa gingival, en el oído, en el ojo, en la conjuntiva, en la nariz y los senos paranasales, por vía sublingual, intratecal, intraarticular, rectal, en el líquido cefalorraquídeo, como un apósito para heridas, mediante inhalación, mediante pulverización o aire humidificado o mediante cualquier otra vía de administración adecuada. La composición se formula en forma de una píldora, cápsula, gránulo, comprimido, microesfera, suspensión, inyección, infusión, supositorio, sistema de administración continua, jarabe, tintura, pomada, crema, colirio, gotas óticas, purga, lavado, medicamento de absorción lenta, apósito, pastilla para chupar de absorción lenta o cualquier administración farmacéuticamente aceptable o como un complemento alimenticio.

[0072] Las composiciones cianogénicas de la invención se proporcionan preferentemente en una forma purificada, es decir, separadas de las moléculas con las que están asociadas naturalmente. Las composiciones cianogénicas purificadas y/o aisladas son particularmente útiles en los procedimientos y las composiciones descritos en esta memoria. Por “purificada” o “sustancialmente purificada” se entiende una composición cianogénica que está sustancialmente exenta de moléculas, microorganismos u otras macromoléculas contaminantes, p. ej., uno o más de polisacáridos, ácidos nucleicos, proteínas o aceites esenciales, saponinas, flavanoides, efedrinas, etanol, triterpenos, pigmentos, fitoesteroides, alcaloides que inhiben la actividad y/o estabilidad de la composición cianogénica. Una preparación purificada contiene al menos 75 %, 85 %, 95 %, 97 %, 99 % o 100 % de la composición deseada y está sustancialmente exenta de otros componentes subcelulares tales como orgánulos citoplasmáticos.

[0073] Por ejemplo, las composiciones cianogénicas se pueden proporcionar sustancialmente exentas de enzimas hidrolíticas tales como emulsina, amigdalina liasa, prunasina liasa, hidroxinitrilo liasa, alfa- y beta-glucosidasa y mannosidasa.

[0074] En algunas realizaciones, las composiciones cianogénicas se proporcionan sin composiciones que afectan negativamente a su eficacia. En algunas realizaciones, las composiciones cianogénicas también se proporcionan sustancialmente exentas de moléculas orgánicas y/o vitaminas que contienen hierro.

[0075] Si las composiciones cianogénicas no se separan de otros constituyentes del extracto, puede haber inestabilidad e interacciones indeseables e impredecibles entre el glucósido cianogénico y otros constituyentes. Por ejemplo, la metilcobalamina y otros análogos, en dosis pequeñas, pueden inhibir la eficacia de la amigdalina contra los virus. La lactoferrina y/o la artemisinina también están preferentemente ausentes, ya que pueden inhibir la eficacia de los glucósidos cianogénicos en el tratamiento de una infección vírica.

[0076] Por las mismas razones, las composiciones cianogénicas se proporcionan o usan preferentemente en ausencia de frutas orgánicas y/o jugo vegetal, que pueden inhibir la eficacia de las composiciones cianogénicas.

[0077] Con una composición cianogénica purificada es posible dosificar el medicamento correctamente, ya que se conocen las cantidades de la composición cianogénica en la composición. Antes de la presente invención, la cantidad eficaz de una composición cianogénica en un extracto vegetal era difícil o imposible de determinar porque los constituyentes adicionales del extracto podían inhibir la eficacia de la composición cianogénica.

Composiciones cianogénicas

[0078] Las composiciones cianogénicas de la invención se pueden preparar usando modificaciones de procedimientos conocidos en la técnica. El material de partida para la extracción puede ser, p. ej., cualquier reserva de plantas y/o semillas adecuadas que se sabe que tienen, o presuntamente tienen, una composición cianogénica. Por ejemplo, los materiales de partida adecuados incluyen, p. ej., subespecies de semillas de veza tales como *Vicia angustifolia*, *Vicia sativa cordata* o *nigra*, semilla de sorgo germinado, almendra amarga, semillas de una fruta con hueso tal como hueso de melocotón (*Prunus persica*), hueso de ciruela (*Prunus spp.*), hueso de cereza (*Prunus spp.*), hueso de albaricoque (*Prunus armeniace*), hueso de nectarina (*Prunus persica* var. *nucipersica*).

[0079] Típicamente, una primera etapa del procedimiento es la desactivación de las enzimas hidrolizantes. Esto se puede lograr usando uno de varios procedimientos, p. ej., sumergir el material vegetal fresco en alcohol hirviendo, hervir el material vegetal fresco con acetona o criodesecar el material vegetal antes de la extracción y, cuando la enzima está desactivada, moler el material vegetal.

[0080] Una segunda etapa es retirar el aceite, si está presente, con éter de petróleo u otro disolvente apolar. Una tercera etapa es una extracción adicional. Se puede usar un disolvente de extracción diferente, si se desea. Los disolventes adecuados para la tercera etapa incluyen, p. ej., agua con ácido cítrico, metanol al 50-99 % caliente, una mezcla de agua-etanol caliente o etanol al 99 % caliente, con reflujo durante 1-6 horas, con o sin sonicación. El pH de extracción óptimo está en el intervalo de 6,5-7,5.

[0081] La cuarta etapa es la filtración y concentración del extracto mediante la evaporación del disolvente al vacío o por ósmosis inversa.

[0082] La quinta etapa es la etapa de purificación usando cristalización, HPLC y/o cromatografía a contracorriente con rotación lenta (SRCCC) o una mezcla de estos procedimientos. El producto final es una composición de glucósido cianogénico de pureza 95-99 %. Esta composición se puede usar como está o mezclar con diferentes excipientes.

[0083] La composición purificada se incuba con tiosulfato de sodio o potasio (p. ej., una proporción de 3:1 a 6:1 de glucósido cianogénico/tiosulfato de sodio) para formar un complejo supramolecular denominado tectón. Esto hace que la composición cianogénica sea segura y no tóxica para uso medicinal. Una nomenclatura para hacer referencia a las composiciones cianogénicas de la invención cuando están presentes en un complejo con tiosulfato de sodio es un escudo BIOTECTON™ o un escudo BIOPHYTOTECTON™ (tectum = escudo o protección en latín para la designación de tales moléculas protectoras) y da nombre al mecanismo de una protección bioquímica.

[0084] El producto es muy estable y se puede almacenar a temperatura ambiente durante más de dos años sin degradación ni pérdida de eficacia. También es muy seguro de usar, ya que no contiene cianuro libre. Por esta razón, se pueden administrar dosis terapéuticas altas (p. ej., 2-15 mg/kg) de forma segura a un paciente.

[0085] Sin desear ceñirnos a la teoría, se propone que la composición de glucósido cianogénico es ineficaz contra bacterias o virus cuando se ensaya *in vitro* (p. ej., en una placa de Petri) porque la enzima hidrolizante de la planta, que es necesaria para la liberación de cianuro, ha sido desactivada. Sin embargo, el medicamento inventivo es muy efectivo y seguro *in vivo*, ya que la activación específica del medicamento inventivo se produce con los inmunocitos del paciente solo en el punto de la infección. Esto explica la velocidad de curación rápida y la toxicidad muy baja, junto con su amplio espectro de actividad contra patógenos. Asimismo, no son ni el patógeno ni las enzimas endógenas de la planta, sino las células inflamatorias del paciente las que activan las moléculas.

[0086] Una composición cianogénica de la invención puede incluir alternativamente amigdalina comercializada, aunque la amigdalina comercializada no es un material homogéneo, sino que es una mezcla de diferentes isómeros.

[0087] Las composiciones cianogénicas adecuadas incluyen las siguientes:

2-[(2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi]oxan-2-il]oxi)-2-(4-hidroxifenil)acetonitrilo;

(2R)-2-fenil-2-[(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]metil]oxan-2-il]oxi]acetonitrilo;

(2S)-2-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-3-[[[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]oxan-2-il]oxi]-2-fenilacetoniitrilo 2-fenil-2-[[[3,4,5-trihidroxi-6-([3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi)metil]oxan-2-il]oxi]acetoniitrilo;

- 5 (R)-2-fenil-2-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)acetoniitrilo;

- 10 2S)-2-fenil-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-3,4,5-trihidroxi-6-([[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi)metil]oxan-2-il]oxi]acetoniitrilo 2-fenil-2-[[[3,4,5-trihidroxi-6-([3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il]oxi)metil]tetrahidro-2H-piran-2-il]oxi]acetoniitrilo;

2-fenil-2-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-([[(2R,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi)metil]oxan-2-il]oxi]acetoniitrilo 2-fenil-2-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]acetoniitrilo/prulaurasina/prunasina LD.

15

[0088] La proporción de los diferentes isómeros en una composición cianogénica puede variar en función del tipo de material vegetal que se ha usado para extraer la mezcla de glucósidos cianogénicos. A excepción de la prunasina, todos tienen el mismo peso molecular, pero son estereoisómeros diferentes.

- 20 **[0089]** Un glucósido cianogénico preferido es un glucósido BIOTECTON™, que se forma mezclando un glucósido cianogénico con un sulfito, p. ej., tiosulfato de sodio. Cuando estas dos moléculas se incuban juntas forman tectones (complejos moleculares autoensamblados), y este complejo protege al glucósido cianogénico de la degradación enzimática. Por lo tanto, este complejo se puede usar a concentraciones superiores sin toxicidad por vía oral o inyección en lo que respecta a la concentración utilizable de un glucósido cianogénico por sí solo.

25

[0090] Sin desear ceñirnos a la teoría, se propone que el mecanismo implicado no es solo la bioinactivación del cianuro por la enzima rodanasa usando el tiosulfato como el otro sustrato, sino también la estabilidad y resistencia del complejo a la liberación de cianuro.

- 30 **[0091]** Una composición cianogénica purificada de la invención se puede administrar de forma inyectable cuando no la administración oral no está indicada. Por ejemplo, para algunas enfermedades, la administración oral no es posible, p. ej., en el caso de un sujeto con vómitos o diarrea habituales con las enfermedades víricas y que hacen que la absorción del medicamento sea impredecible. Las composiciones cianogénicas purificadas también son muy estables porque no está presente ninguna enzima de la planta que pueda degradar la composición cianogénica. Con
35 las composiciones cianogénicas purificadas no hay interacción o anulación de la eficacia, ya que solo están presentes las composiciones cianogénicas.

Tratamiento de infecciones e inflamación crónicas

- 40 **[0092]** Las composiciones cianogénicas se pueden usar para tratar infecciones crónicas (lo que incluye infecciones crónicas ocultas) y la inflamación asociada en diferentes órganos del cuerpo. Se ha descubierto que ciertas infecciones crónicas ocultas en el cuerpo no inducen la elevación del número de glóbulos blancos o no inducen una respuesta inmunitaria lo suficientemente fuerte en el cuerpo de los mamíferos como para eliminar una infección. Estas infecciones ocultas pueden continuar en el órgano enfermo durante mucho tiempo con alguna inflamación local leve y
45 a menudo inadvertida hasta que el órgano enfermo comienza a fallar y el paciente desarrolla más síntomas clínicos. En este momento, un paciente puede consultar a un médico y el paciente es diagnosticado. Desafortunadamente, para entonces, la afección ya está avanzada y el tratamiento es insuficiente. Por tanto, estas "infecciones ocultas" está asociadas a la incapacidad del sistema inmunitario del paciente para reconocer el organismo infeccioso y eliminar la infección.

50

- [0093]** Típicas de estas enfermedades crónicas son la prostatitis crónica, colangiohepatitis crónica, cistitis crónica, pancreatitis crónica, bronquitis crónica o bronconeumonía, enteritis crónica y glomerulonefritis crónica. Estas enfermedades son de naturaleza progresiva, es probable que se vuelvan a presentar y, a menudo, presentan una respuesta deficiente a la terapia. Se ha descubierto que, cuando se administran composiciones cianogénicas a
55 pacientes con estas enfermedades crónicas y se repite un análisis de sangre 2-4 días después del inicio del tratamiento, el número de glóbulos blancos anteriormente normal se eleva de repente significativamente. Este acontecimiento está asociado a mejora clínica y resolución rápida de la enfermedad. Aunque el mecanismo no se entiende completamente, parece que la asociación de la composición cianogénica con la infección mejora la capacidad del sistema inmunitario para reconocer antígenos específicos y responder con una defensa lo suficientemente fuerte
60 como para vencer la infección. Los ejemplos que se presentan más adelante demuestran el tratamiento satisfactorio de prostatitis crónica, bronquitis crónica o bronconeumonía, en un perro o un ser humano, usando una composición cianogénica.

- [0094]** Los procedimientos mencionados en esta memoria se pueden llevar a cabo en cualquier orden de los
65 acontecimientos mencionados que sea posible lógicamente aparte del orden de los hechos mencionado. Asimismo,

cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, entre el límite superior e inferior de ese intervalo, y cualquier otro valor indicado o intermedio de ese intervalo indicado, están abarcados dentro de la invención. Asimismo, se considera que cualquier característica opcional de las variaciones inventivas descritas se puede exponer y reivindicar independientemente o en combinación con una cualquiera o más de una de las características descritas en esta memoria.

[0095] Los conceptos mencionados se proporcionan únicamente para su descripción antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada de lo contenido en esta memoria se debe interpretar como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a antedatar tal material en virtud de la descripción anterior.

[0096] A menos que se indique de otro modo, las palabras y expresiones presentadas en este documento tienen sus significados habituales para un experto en la materia. Tales significados habituales se pueden obtener por referencia a su uso en la técnica y mediante referencia a diccionarios generales y científicos, por ejemplo, Webster's Third New International Dictionary, Merriam-Webster Inc., Springfield, MA, 1993 y The American Heritage Dictionary of the English Language, Houghton Mifflin, Boston MA, 1981.

[0097] Las referencias en la memoria descriptiva a "una realización" indican que la realización descrita puede incluir un rasgo, una estructura o una característica particulares, pero cada realización puede no incluir necesariamente el rasgo, la estructura o la característica particulares. Asimismo, tales expresiones no se refieren necesariamente a la misma realización. Además, cuando se describe un rasgo, una estructura o una característica particulares en relación con una realización, se expone que está dentro del conocimiento de un experto en la materia modificar tal rasgo, estructura o característica en relación con otras realizaciones, tanto si se describen explícitamente como si no.

[0098] Las explicaciones siguientes de ciertos términos están destinadas a ser ilustrativas, en lugar de exhaustivas. Estos términos tienen sus significados habituales dados por el uso en la técnica e incluyen además las explicaciones siguientes.

[0099] Como se emplea en esta memoria, el término "aproximadamente" se refiere a una variación de 10 por ciento del valor especificado; por ejemplo, aproximadamente 50 por ciento conlleva una variación de 45 a 55 por ciento.

[0100] Como se emplea en esta memoria, el término "y/o" se refiere a uno cualquiera de los elementos, cualquier combinación de los elementos o todos los elementos a los que está asociado este término. Como se emplean en esta memoria, las formas singulares "un", "uno/a" y "el/la" incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto lo imponga claramente de otro modo. Cabe señalar además que las reivindicaciones se pueden redactar para que excluyan cualquier elemento opcional. Como tal, esta afirmación está destinada a actuar como precedente para el uso de tal terminología exclusiva como "únicamente", "solo" y similares en relación con la mención de elementos de las reivindicaciones o para el uso de una limitación "negativa".

[0101] Como se emplea en esta memoria, el término "aditivo" se refiere a un agente que puede afectar a cualquiera de (1) la velocidad de liberación del fármaco; (2) la estabilidad del fármaco; (3) la solubilidad del fármaco; o (4) las características fisicoquímicas del propio núcleo, lo que incluye compacidad, pH, etc. Sin embargo, un aditivo no incluye aquellos ingredientes que afectan a la velocidad de liberación proporcionando una presión osmótica o un gradiente iónico. En un aspecto, los aditivos pueden incluir agentes solubilizantes, agentes reductores de la solubilidad y agentes dispersantes.

[0102] Como se emplea en esta memoria, el término "colocación" de un dispositivo se refiere a un procedimiento para colocar un dispositivo en un punto deseado. La colocación de un dispositivo se puede realizar mediante cualquier medio farmacéuticamente aceptado, tal como tragándolo, reteniéndolo dentro de la boca hasta que el fármaco se haya distribuido, colocándolo dentro de la cavidad bucal, insertándolo, implantándolo, fijándolo, etc.

[0103] Estos y otros procedimientos de colocación se conocen en la técnica. Como se emplea en esta memoria, el término "ingrediente farmacéutico activo", o IFA, se refiere a una entidad molecular adaptada para el tratamiento de una afección en un paciente con necesidad de la misma.

[0104] Como se emplea en esta memoria, el término "antibiótico" se refiere a un agente quimioterápico que inhibe o elimina el crecimiento de microorganismos, por ejemplo, bacterias, hongos o protozoos.

[0105] Como se emplea en esta memoria, el término "aglutinante" se refiere a una sustancia farmacológicamente inerte que es adecuada para el consumo humano y sirve para mantener unidos los constituyentes de un comprimido después de que se ha producido la formación del comprimido por compresión.

[0106] Como se emplea en esta memoria, el término "cáncer" se refiere a cualquier tumor maligno, tumor sólido, neoplasia metastásica u otra afección donde la división celular es incontrolada y las células pierden diferenciación.

[0107] Como se emplea en esta memoria, el término "revestimiento" se refiere al revestimiento y la adherencia o adsorción parciales además de a revestir toda la superficie de un objeto (p. ej., un núcleo) que se va a revestir. Como

se emplea en esta memoria, la expresión “compuestos cianogénicos”, como se describen en esta memoria, se refiere a los compuestos cianogénicos y los enantiómeros, los diastereómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Similarmente, las referencias a productos intermedios están destinadas a abarcar sus sales, cuando el contexto así lo permita.

5

[0108] Como se emplea en esta memoria, el término “administración continua”, como se emplea en esta memoria (p. ej., en el contexto de “administración continua de una sustancia a un tejido”) está destinado a hacer referencia al movimiento del fármaco a un punto de administración, p. ej., a un tejido, de manera que permite la administración de una cantidad deseada de sustancia al tejido a lo largo de un periodo de tiempo seleccionado, donde el paciente recibe aproximadamente la misma cantidad de fármaco cada minuto durante el periodo de tiempo seleccionado.

10

[0109] Como se emplea en esta memoria, el término “liberación controlada”, como se emplea en esta memoria (p. ej., en el contexto de “liberación controlada de fármacos”), está destinado a abarcar la liberación de sustancia a una velocidad, intervalo y/o cantidad seleccionados o controlables de otro modo, que no está sustancialmente influenciada por el entorno de uso. Por tanto, “liberación controlada” abarca, pero no se limita necesariamente a, la administración sustancialmente continua y la administración con un determinado patrón (p. ej., la administración intermitente a lo largo de un periodo de tiempo que se interrumpe a intervalos de tiempo regulares o irregulares).

15

[0110] Como se emplea en esta memoria, el término “dispositivo de administración controlada de fármacos” se refiere a cualquier dispositivo donde la liberación (p. ej., velocidad, el momento de liberación) de un fármaco u otra sustancia deseada contenida en el mismo está controlada o determinada por el propio dispositivo y no se ve sustancialmente influenciada por el entorno de uso o la liberación es a una velocidad que es reproducible en el entorno de uso.

20

[0111] Como se emplea en esta memoria, el término “formulación de liberación controlada” es una formulación de un agente terapéutico donde la liberación del agente en el tejido corporal vivo de un paciente está destinada o diseñada para que tenga lugar a lo largo de un periodo de tiempo.

25

[0112] Como se emplea en esta memoria, el término “administración” se refiere a la liberación de un fármaco desde un dispositivo que comprende ese fármaco en un entorno que rodea al dispositivo. El entorno en el que el fármaco es liberado puede ser o no el punto definitivo de actividad para ese fármaco. En algunos casos, el fármaco liberado puede necesitar ser transportado a su punto definitivo de actividad.

30

[0113] Como se emplea en esta memoria, el término “derivado” de un compuesto se refiere a un compuesto modificado químicamente donde la modificación química tiene lugar en uno o más grupos funcionales del compuesto y/o en una estructura aromática, alicíclica 5' o heterocíclica, cuando está presente. Sin embargo, se espera que el derivado conserve la actividad farmacológica del compuesto del que procede.

35

[0114] Como se emplea en esta memoria, el término “diluyente” se refiere a una sustancia farmacológicamente inerte que, no obstante, es adecuada para consumo humano y sirve como excipiente en la formulación inventiva. Un diluyente sirve para diluir el IFA en la formulación inventiva, de tal manera que se pueden preparar comprimidos de un tamaño típico que incorporan un amplio abanico de dosis reales del ingrediente farmacéutico activo (IFA).

40

[0115] Como se emplea en esta memoria, el término “desintegrante” se refiere a la sustancia que ayuda a la disolución de la formulación después de la ingestión oral. Se cree que ayuda a la hidratación y a evitar la formación de geles en el estómago del paciente a medida que el comprimido se disuelve, ayudando así a la liberación del IFA en los jugos gástricos para que se pueda absorber en el torrente circulatorio.

45

[0116] Como se emplea en esta memoria, el término “agente dispersante” se refiere a un agente que facilita la formación de una dispersión de una o más fases internas en una fase continua.

50

[0117] Los ejemplos de tales dispersiones incluyen suspensiones y emulsiones, donde la fase continua puede ser agua, por ejemplo, y la fase interna es un sólido o un líquido inmiscible en agua, respectivamente. Por tanto, los agentes dispersantes pueden incluir agentes de suspensión y agentes emulsionantes.

55

[0118] Como se emplea en esta memoria, el término “formulación” se refiere a una composición física y química del IFA que está adaptada para la administración a un paciente con necesidad de la misma. La formulación inventiva es un comprimido. Por comprimido se entiende un objeto compacto y relativamente duro, adecuado para ingestión oral, preparado mediante compresión de un polvo que incluye un ingrediente farmacéutico activo y, normalmente, excipientes.

60

[0119] Como se emplea en esta memoria, el término “acontecimiento de administración” se refiere a la administración de un agente a un paciente con necesidad del mismo, este acontecimiento puede abarcar una o más liberaciones de un agente antivírico desde un dispositivo dispensador de fármacos. Por tanto, el término

65

“acontecimiento de administración”, como se emplea en esta memoria, incluye, pero no se limita a, la instalación de un dispositivo de administración continua (p. ej., una bomba u otro sistema inyectable de liberación controlada) y a una única inyección subcutánea seguida de la instalación de un sistema de administración continua.

5 **[0120]** Como se emplea en esta memoria, el término “fármaco” se refiere a un agente terapéutico o un agente de diagnóstico e incluye cualquier sustancia, que no sea un alimento, usada en la prevención, el diagnóstico, el alivio, el tratamiento o la curación de una enfermedad. Stedman's Medical Dictionary, 25ª edición (1990). El fármaco puede incluir cualquier sustancia descrita en al menos uno de: The Merck Index, 13ª edición, 1998, publicado por Merck & Co., Rahway, N.J.; Pei-Show Juo, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, (1996); U.S. Pharmacopeia Dictionary, edición del 2000; y Physician 's Desk Reference, edición de 2001.

[0121] Como se emplea en esta memoria, la expresión “una cantidad eficaz” se refiere a una cantidad suficiente para lograr resultados beneficiosos o deseados. Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones, aplicaciones o dosis. La determinación de una cantidad eficaz para una administración determinada está dentro del alcance de un experto en la técnica farmacéutica.

[0122] Como se emplea en esta memoria, el término “espesor de revestimiento eficaz” se refiere un desplazamiento de la mitad del pico, donde cada uno de los modos centrales de las distribuciones de tamaños (ignorando los picos satelitales) se adapta a una distribución de Gauss.

20 **[0123]** Como se emplea en esta memoria, el término “carga” se refiere a un material en partículas (p. ej., un óxido inorgánico) en forma de polvo seco capaz de dispersarse en una resina. Como se emplea en esta memoria, el término “deslizante” se refiere a una sustancia que ayuda a mantener propiedades de flujo del polvo favorables de los materiales en polvo que se comprimen para formar el comprimido inventivo.

25 **[0124]** Como se emplea en esta memoria, el término “hidrato” se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

[0125] Como se emplean en esta memoria, los términos “incluye”, “por ejemplo”, “tal como” y similares se usan ilustrativamente y no están destinados a limitar la presente invención.

[0126] Como se emplean en esta memoria, los términos “individuo”, “hospedador”, “sujeto” y “paciente” se usan indistintamente y se refieren a un mamífero, lo que incluye, pero no se limita a, primates, lo que incluye simios y seres humanos.

35 **[0127]** Como se emplea en esta memoria, el término “infección” se refiere a la invasión del hospedador por gérmenes que se reproducen y multiplican, lo que causa enfermedad por lesión celular local, liberación de sustancias tóxicas o reacción de fabricación de anticuerpos contra los gérmenes en las células. La infección puede producirse en un mamífero (p. ej., un ser humano, un perro o un gato).

40 **[0128]** Como se emplea en esta memoria, el término “vertebrado” se refiere a cualquiera de un subfilo (*Vertebrata*) de cordados que posee una columna vertebral, lo que incluye los mamíferos, las aves, los reptiles, los anfibios y los peces.

45 **[0129]** Como se emplea en esta memoria, el término “mamífero” se refiere a cualquiera de una clase de vertebrados superiores de sangre caliente que nutre a sus crías con leche secretada por las glándulas mamarias y tiene la piel normalmente más o menos cubierta de pelo, e incluye no exclusivamente seres humanos y primates no humanos, sus hijos, lo que incluye recién nacidos y adolescentes, tanto machos como hembras, especies ganaderas, tales como caballos, ganado bovino, ovejas y cabras, y especies de investigación y domésticas, lo que incluye perros, 50 gatos, ratones, ratas, cobayas y conejos.

[0130] Como se emplea en esta memoria, el término “microbio” se refiere a un organismo que es demasiado pequeño para ser visto a simple vista. Como se emplea en esta memoria, el término “microbio” se refiere a una bacteria, un hongo, una arquea o un protista.

55 **[0131]** Como se emplean en esta memoria, los términos “opcional” u “opcionalmente” significan que el acontecimiento o la afección descritos posteriormente se puede producir, pero no es necesario, y la descripción incluye casos en los que el acontecimiento o la afección se produce y casos en los que no. Por ejemplo, “opcionalmente sustituido” significa que el sustituyente mencionado puede estar presente, pero no es necesario, y la descripción 60 incluye situaciones en las que el sustituyente mencionado está incluido y situaciones en las que el sustituyente mencionado no está incluido.

[0132] Como se emplea en esta memoria, el término “paciente” se refiere a un animal de sangre caliente y, preferentemente, un mamífero, por ejemplo, un gato, un perro, un caballo, una vaca, un cerdo, un ratón, una rata o un 65 primate, lo que incluye un ser humano.

[0133] Como se emplea en esta memoria, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formulaciones que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Se conocen varios ingredientes farmacéuticamente aceptables en la técnica y publicaciones oficiales tales como la Farmacopea de Estados Unidos describen los criterios analíticos para evaluar la aceptabilidad farmacéutica de numerosos ingredientes de interés.

10 **[0134]** Como se emplea en esta memoria, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a compuestos iónicos, donde un compuesto precursor no iónico se modifica fabricando sales de ácidos o bases del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas convencionales y sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos.

[0135] Las sales no tóxicas pueden incluir las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares. Las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos pueden incluir aquellas tales como las de ácido acético, 2-acetoxibenzoico, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, etanodisulfónico, fórmico, fumárico, gentisínico, glucarónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, isetiónico, isonicotínico, láctico, maleico, málico, mesilato o metanosulfónico, oxálico, pamoico (1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)), pantoténico, fenilacético, propiónico, salicílico, sulfanílico, toluenosulfónico, esteárico, succínico, tartárico, bitartárico y similares.

25 **[0136]** Ciertos compuestos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Para consultar un análisis sobre sales farmacéuticamente aceptables, véase, p. ej., Berge y col., J. Pharm. Sci. 1977, 66(1), 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en esta memoria se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor, que contiene un resto básico o ácido, mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de muchas sales adecuadas se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, (2005).

35 **[0137]** Como se emplea en esta memoria, el término “agente farmacológicamente activo” se refiere a un compuesto químico, un complejo o una composición que presenta un efecto deseable en el contexto biológico, es decir, cuando se administra a un sujeto. El término incluye derivados farmacéuticamente aceptables y farmacológicamente activos de los agentes activos mencionados específicamente en esta memoria, lo que incluye, pero no se limita a, sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos activos, isómeros, análogos, formas cristalinas, hidratos y similares.

[0138] Como se emplean en esta memoria, los términos “prevenir”, “preventivo/a”, “prevención”, “proteger” y “protección” se refieren a procedimientos médicos que evitan que la afección se produzca desde el principio. Los términos significan que no hay desarrollo, o hay un desarrollo reducido, de la enfermedad o el trastorno cuando no se había producido anteriormente, o que no hay un desarrollo adicional del trastorno o la enfermedad si ya había habido desarrollo del trastorno o la enfermedad. Como se emplean en esta memoria, los términos “preferida” y “preferentemente” se refieren a realizaciones de la invención que pueden proporcionar ciertos beneficios, en ciertas circunstancias. Sin embargo, también se pueden preferir otras realizaciones, en las mismas u otras circunstancias. Asimismo, la mención de una o más realizaciones preferidas no implica que otras realizaciones no sean útiles y no está destinada a excluir otras realizaciones del alcance de la invención.

[0139] Como se emplea en esta memoria, el término “agente protector” se refiere a cualquier agente que sirve para prevenir la aparición de lesión en un organismo, tal como previniendo el desarrollo de una infección por un microorganismo, para prevenir el desarrollo de una afección, para preservar de otro modo un cuerpo sano en su estado de salud.

[0140] Como se emplea en esta memoria, el término “solvato” se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto cianogénico o una sal o derivado fisiológicamente funcional del mismo) y un disolvente. Tales disolventes, a los efectos de la invención, no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferentemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético.

65 **[0141]** Como se emplea en esta memoria, el término “agente terapéutico” se refiere a cualquier agente que

sirve para reparar una lesión a un organismo vivo para curar al organismo, para curar una afección, para combatir una infección por un microorganismo o un virus, para ayudar al cuerpo del mamífero vivo a volver a un estado sano.

[0142] Como se emplea en esta memoria, el término “composición terapéutica” se refiere a una mezcla con un vehículo o excipiente o inorgánico y puede combinarse, por ejemplo, con los vehículos farmacéuticamente aceptables y no tóxicos habituales para comprimidos, microesferas, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones u otra forma de uso adecuada.

[0143] Como se emplea en esta memoria, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” está destinado a incluir una cantidad de un compuesto descrito en esta memoria, o una cantidad de la combinación de compuestos descrita en esta memoria, p. ej., para tratar o prevenir la enfermedad o el trastorno, o para tratar los síntomas de la enfermedad o el trastorno, en un hospedador. La combinación de compuestos es preferentemente una combinación sinérgica. La sinergia, como describen, por ejemplo, Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul., 22:27 (1984), se produce cuando el efecto de los compuestos cuando se administran combinados es superior al efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un agente único. En general, un efecto sinérgico se demuestra más evidentemente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de citotoxicidad inferior, actividad aumentada o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

[0144] Como se emplean en esta memoria, los términos “terapia” y “terapéutico” se refieren indistintamente al “tratamiento” o la “prevención”, por tanto, los agentes que indistintamente tratan la lesión o previenen la lesión son “terapéuticos”.

[0145] Como se emplea en esta memoria, el término “tejido” se refiere al material que forma las estructuras sólidas o semisólidas que componen cualquiera de los órganos o componentes de un organismo vivo, preferentemente humano. Por tanto, líquidos tales como la sangre no son “tejidos” según la definición empleada en esta memoria, pero el término “tejido” abarca membranas, piel, músculos, huesos, cartílago, nervios y vainas nerviosas, meninges, tejido conjuntivo, vasos sanguíneos, la esclerótica o el iris del ojo, los materiales sólidos que constituyen órganos internos tales como hígado, estómago, páncreas, intestino, riñón, timo, útero, testículos, vejiga, pulmón, corazón y cualquier otra estructura interna que es de textura sólida o semisólida.

[0146] Como se emplea en esta memoria, el término “por vía tópica” se refiere a la aplicación de las composiciones de la presente invención a la superficie de la piel y las células y tejidos de la mucosa (p. ej., mucosa alveolar, bucal, lingual, sublingual, masticatoria o nasal y otros tejidos y células que revisten órganos huecos o cavidades corporales).

[0147] Como se emplea en esta memoria, el término “agentes tópicamente activos” se refiere a composiciones de la presente invención que se aplican a la piel o las superficies de las mucosas. Los resultados farmacológicos deseados están destinados a, o cerca de, el punto de aplicación (contacto) a un sujeto.

[0148] Como se emplean en esta memoria, los términos “tratando” o “tratar” o “tratamiento” se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir total o parcialmente una enfermedad o un síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de una curación parcial o total de una enfermedad y/o un efecto adverso atribuible a la enfermedad.

[0149] Como se emplea en esta memoria, el término “tratamiento” cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que se produzca la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a padecer la enfermedad, pero que no se ha diagnosticado que la tiene; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad.

[0150] Como se emplea en esta memoria, “µg” simboliza microgramo, “mg” simboliza miligramo, “g” simboliza gramo, “µL” simboliza microlitro, “mL” simboliza mililitro, “L” simboliza litro, “nM” simboliza nanomolar, “µM” simboliza micromolar, “mM” simboliza milimolar, “M” simboliza molar y “nm” simboliza nanómetro.

[0151] Las concentraciones, cantidades, etc., de diversos componentes a menudo se presentan en un formato de intervalo a lo largo de la presente descripción. La descripción en formato de intervalo es únicamente por conveniencia y no se debe interpretar como una limitación inflexible del alcance de la invención reivindicada. Por consiguiente, la descripción de un intervalo se debe considerar que ha descrito específicamente todos los subintervalos posibles, así como valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, la descripción de un intervalo tal como 1 % a 8 % se debe considerar que tiene subintervalos descritos específicamente tales como 1 % a 7 %, 2 % a 8 %, 2 % a 6 %, 3 % a 6 %, 4 % a 8 %, 3 % a 8 %, etc., así como cifras individuales dentro de ese intervalo, tales como, 2 %, 5 %, 7 %, etc. Esta construcción se aplica independientemente de la amplitud del intervalo y en todos los contextos a lo largo de la esta descripción.

[0152] Los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, se formulan con vehículos y excipientes convencionales que se deben seleccionar según la práctica ordinaria. Los comprimidos contienen típicamente excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y, cuando están destinadas a la administración por medios distintos de la administración oral, generalmente deben ser isotónicas. Todas las formulaciones contienen opcionalmente excipientes tales como los expuestos en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª ed.; Rowe, Sheskey y Owen, Eds.; American Pharmacists Association; Pharmaceutical Press: Washington, DC, 2006. Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares.

[0153] El pH de las formulaciones oscila de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero normalmente es de aproximadamente 7 a 10. Aunque es posible que los principios activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, para uso en seres humanos, de los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, incluyen al menos un principio activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables para los mismos y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El uno o más vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de que sean compatibles con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inertes para el receptor de los mismos. Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en formulaciones unitarias y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encuentran, en general, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, (1985). Tales procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes secundarios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, a continuación, si es necesario, moldeando el producto. Las formulaciones de la materia descrita actualmente adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas, tales como cápsulas, obleas o comprimidos, que contienen, cada una, una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también se puede administrar como un bolo, un electuario o una pasta.

[0154] Un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios. Los comprimidos fabricados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma no aglomerada tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos fabricados por moldeo se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos se pueden revestir o ranurar y, opcionalmente, se formulan para que permitan la liberación lenta o controlada del principio activo a partir de los mismos. Para administración al ojo u otros tejidos externos, p. ej., boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica que contiene el uno o más principios activos en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20 % p/p (lo que incluye uno o más principios activos en un intervalo entre 0,1 % y 20 %, en incrementos de 0,1 % p/p tales como 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), preferentemente 0,2 a 15 % p/p y lo más preferentemente 0,5 a 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos se pueden emplear con indistintamente una base parafínica o una base de pomada miscible en agua. Alternativamente, los principios activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (lo que incluye PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir convenientemente un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

[0155] La fase oleosa de las emulsiones de esta materia descrita se puede formar a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede incluir únicamente un emulsionante (también conocido como un emulgente), convenientemente incluye una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el uno o más emulsionantes con o sin uno o más estabilizantes, componen la denominada cera emulsionante y la cera, junto con el aceite y la grasa, compone la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de cremas.

[0156] Los emulgentes y estabilizantes de la emulsión adecuados para uso en la formulación de los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, incluyen TWEEN 60, SPAN 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

[0157] La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades

cosméticas deseadas. La crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable, con la consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Se pueden usar ésteres de alquilo mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos se pueden usar solos o combinados en función de las propiedades requeridas. Alternativamente, se usan lípidos de punto de fusión alto tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

10 **[0158]** Las formulaciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos cianogénicos junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el procedimiento de administración previsto.

15 **[0159]** Cuando se utilizan para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar comprimidos, pastillas, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires.

[0160] Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación de sabor agradable. Los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidratada, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar revestidos o se pueden revestir mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retardar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción prolongada a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material de retardo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

[0161] Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

[0162] Las suspensiones acuosas de los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica, y agentes dispersantes o humectantes tales como una fosfolípidos de origen natural (p. ej., lecitina), un producto de la condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (p. ej., estearato de polioxietileno), un producto de la condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetilenooxicetanol), un producto de la condensación de óxido de etileno con un éster parcial procedente de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p. ej., monooleato de sorbitán polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sucrosa o sacarina. Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

55 **[0163]** Los polvos y gránulos dispersables de los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua y proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los comentados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

[0164] Las composiciones farmacéuticas de los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de los

mismos.

[0165] Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

[0166] Las suspensiones acuosas de los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas.

10 Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como una fosfolípidos de origen natural (p. ej., lecitina), un producto de la condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (p. ej., estearato de polioxietileno), un producto de la condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetilenooxicetanol), un producto de la condensación de óxido de etileno con un éster parcial procedente de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p. ej., monooleato de sorbitán polioxietilenado). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sucrosa o sacarina. Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

25 **[0167]** Los polvos y gránulos dispersables de los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua y proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los comentados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

[0168] Las composiciones farmacéuticas de los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma tragacanto, fosfatidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de la condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitán polioxietilenado. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sucrosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.

[0169] Las composiciones farmacéuticas de los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol, o se puede preparar como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para ello, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, lo que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar asimismo ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

55 **[0170]** La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material de vehículo para producir una formulación unitaria variará en función del hospedador tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación a lo largo del tiempo destinada a administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de principio activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % de la composición total (peso:peso).

60 **[0171]** La composición farmacéutica se puede preparar para que proporcione cantidades de administración fácilmente mensurables. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 mg del principio activo por mililitro de solución con el fin de que se pueda producir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 mL/h.

65

[0172] Las formulaciones adecuadas para administración al ojo incluyen colirios donde el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso, para el principio activo. El principio activo está presente preferentemente en tales formulaciones en una concentración de, p. ej., 0,5 a 20 %, 0,5 a 10 %, 1,5 % a 8 %, p/p.

[0173] Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que incluyen el principio activo en una base saborizada, típicamente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que incluyen el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sucrosa y acacia; y enjuagues bucales que incluyen el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

[0174] Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que incluye, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato. Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de las partículas, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (lo que incluye tamaños de las partículas en un intervalo de 0,1 a 500 micrómetros, en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administran mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales o mediante inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar según procedimientos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta la fecha en el tratamiento o la profilaxis de una afección determinada. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen, además del principio activo, tales vehículos que se sabe en la técnica que son apropiados.

[0175] Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

[0176] Las formulaciones se presentan opcionalmente en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado criodesecado (liofilizado), que requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección improvisada se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosis unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se mencionó anteriormente en esta memoria, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

[0177] Además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones de los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, pueden incluir otros agentes habituales en la técnica en lo que respecta al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

[0178] Los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, también se pueden formular para que proporcionen la liberación controlada del principio activo para permitir la administración menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o toxicológico del principio activo. Por consiguiente, los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, también proporcionaron composiciones que incluían uno o más compuestos cianogénicos formulados para liberación sostenida o controlada.

[0179] Una dosis eficaz de principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, de la toxicidad, de si el compuesto se está usando profilácticamente (típicamente dosis más bajas), del procedimiento de administración y de la formulación farmacéutica, y es determinada por el médico usando estudios de aumento de las dosis convencionales. Cabe esperar que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día y, más típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día y, más típicamente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis diaria posible para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal debe oscilar de 1 mg a 1000 mg, preferentemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis únicas o múltiples.

[0180] Si se desea, los compuestos de la materia descrita actualmente se pueden aplicar junto con uno o más ingredientes inertes o inactivos. Los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, se administran mediante cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor.

[0181] Una ventaja de algunos de los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, es que

están biodisponibles por vía oral y se pueden administrar por vía oral.

[0182] Los compuestos cianogénicos, como se describen en esta memoria, también se pueden usar combinados con otros principios activos. Tales combinaciones se seleccionan en base a la afección que se va a tratar, las reactividades cruzadas de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación. También es posible combinar un compuesto cianogénico, como se describe en esta memoria, con uno o más principios activos diferentes en una formulación unitaria para administración simultánea o secuencial a un paciente. La politerapia se puede administrar como una pauta terapéutica simultánea o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

[0183] La politerapia puede proporcionar “sinergia” y “efecto sinérgico”, es decir, el efecto conseguido cuando los principios activos se usan juntos es superior a la suma de los efectos como consecuencia del uso de los compuestos independientemente. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando los principios activos: (1) se coformulan o administran simultáneamente en una formulación combinada; (2) se administran alternativa o paralelamente como formulaciones independientes; o (3) mediante alguna otra pauta terapéutica. Cuando se administran alternativamente, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran secuencialmente, p. ej., en comprimidos, píldoras o cápsulas independientes, o mediante inyecciones diferentes en jeringas independientes. En general, durante la terapia alternativa, se administra una dosis eficaz de cada principio activo secuencialmente, es decir, en serie, mientras que, en la politerapia, se administran conjuntamente dosis eficaces de dos o más principios activos.

[0184] Los kits farmacéuticos útiles en la materia descrita actualmente, que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que incluye un compuesto de componente (a) y uno o más compuestos de componente (b), en uno o más recipientes estériles, también se encuentran dentro del ámbito de la materia descrita actualmente. La esterilización del recipiente se puede llevar a cabo usando procedimientos de esterilización convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. El componente (a) y el componente (b) pueden estar en el mismo recipiente estéril o en recipientes estériles independientes. Los recipientes o materiales estériles pueden incluir recipientes independientes, o uno o más recipientes de múltiples piezas, según se desee. El componente (a) y el componente (b) pueden ser independientes o pueden estar combinados físicamente en una única formulación o unidad, como se describió anteriormente. Tales kits pueden incluir, además, si se desea, uno o más de diversos componentes de los kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, viales adicionales para mezclar los componentes, etc., como resultará fácilmente evidente para los expertos en la materia. También se pueden incluir en el kit instrucciones, indistintamente como prospectos o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes que se deben administrar, directrices para la administración y/o directrices para mezclar los componentes.

[0185] En algunas realizaciones, el compuesto cianogénico se administra durante un periodo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 7 días, o aproximadamente 1 semana a aproximadamente 2 semanas, o aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 3 semanas, o aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 4 semanas, o aproximadamente 1 mes a aproximadamente 2 meses, o aproximadamente 3 meses a aproximadamente 4 meses, o aproximadamente 4 meses a aproximadamente 6 meses, o aproximadamente 6 meses a aproximadamente 8 meses, o aproximadamente 8 meses a aproximadamente 12 meses, o al menos un año, y se puede administrar a lo largo de periodos de tiempo más largos.

[0186] El compuesto cianogénico se puede administrar 5 veces al día, 4 veces al día, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, dos veces a la semana, tres veces a la semana, una vez a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes o una vez al mes. En otras realizaciones, el compuesto cianogénico se administra como una infusión continua. En muchas realizaciones, un compuesto cianogénico, como se describe en esta memoria, se administra por vía oral.

[0187] En relación con los procedimientos antes descritos para el tratamiento de una enfermedad en un paciente, un compuesto cianogénico, como se describe en esta memoria, se puede administrar al paciente en una dosis de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del paciente al día, en 1 a 5 dosis divididas al día. En algunas realizaciones, el compuesto cianogénico se administra en una dosis de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del paciente al día, en 1 a 5 dosis divididas al día.

[0188] La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales de vehículo para producir una formulación puede variar en función del hospedador que se va a tratar y del modo de administración particular. Una preparación farmacéutica típica puede contener de aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 % de principio activo (p/p). En otras realizaciones, la preparación farmacéutica puede contener de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % de principio activo.

[0189] Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que las concentraciones de las dosis pueden variar en función del uno o más compuestos cianogénicos, de la gravedad de los síntomas y de la susceptibilidad del sujeto a padecer efectos secundarios. Las dosis preferidas para un compuesto cianogénico son fácilmente determinables por

los expertos en la materia mediante un abanico de medios. En muchas realizaciones, se administran múltiples dosis de uno o más compuestos cianogénicos. Por ejemplo, un compuesto cianogénico se administra una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes, cada dos semanas (*qow*), una vez a la semana (*qw*), dos veces a la semana (*biw*), tres veces a la semana (*tiw*), cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana, cada dos días (*qod*), cada día (*qd*), dos veces al día (*qid*), o tres veces al día (*tid*), a lo largo de un periodo de tiempo que varía de aproximadamente un día a aproximadamente una semana, de aproximadamente dos semanas a aproximadamente cuatro semanas, de aproximadamente un mes a aproximadamente dos meses, de aproximadamente dos meses a aproximadamente cuatro meses, de aproximadamente cuatro meses a aproximadamente seis meses, de aproximadamente seis meses a aproximadamente ocho meses, de aproximadamente ocho meses a aproximadamente 1 año, de aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años o de aproximadamente 2 años a aproximadamente 4 años o más.

[0190] Se entenderá que esta invención no se limita a las variaciones particulares expuestas y puede, evidentemente, variar.

[0191] La invención se ilustrará adicionalmente en los ejemplos no limitantes siguientes.

Ejemplo 1. Preparación y ensayo de una composición cianogénica BIOTECTON™

[0192] Un glucósido BIOTECTON™ contiene 400-500 mg de glucósidos de mandelonitrilo y aproximadamente 100 mg de tiosulfato de sodio en solución acuosa. Estos se incuban en un baño de agua a 30-50 °C durante 1-3 horas. Durante este tiempo, se producen cambios de color con algo de recristalización y disolución, pero después de varias horas no se produce ningún cambio de color adicional. Cuando este procedimiento se produce a temperatura ambiente, tarda aproximadamente 24 horas en finalizar la formación de complejo.

[0193] Este complejo no tiene ningún efecto tóxico a una dosis de 5000 mg/kg de peso corporal mediante administración oral, mientras que la bibliografía presenta una DL50 para la amigdalina de aproximadamente 900 mg/kg de peso corporal. El glucósido BIOTECTON™ tiene una eficacia aproximadamente 20-30 % más larga que los isómeros de amigdalina descritos anteriormente.

[0194] Para demostrar la eficacia de una composición de glucósido BIOTECTON™, se realizó un ensayo de infección por *Pasteurella* con doble ocultación en conejos en el Departamento de Farmacología y Toxicología de la Universidad Veterinaria de Hungría. En el grupo de control infectado, 100 % de los conejos murieron, mientras que todos (100 %) los conejos tratados con la composición de glucósido BIOTECTON™ sobrevivieron. Asimismo, no se pudo cultivar *Pasteurella* fuera de los conejos vivos.

Ejemplo 2. Tratamiento de infecciones por parvovirus canino usando una composición cianogénica

[0195] La gastroenteritis por parvovirus canino en perros jóvenes no vacunados presenta típicamente una tasa de mortalidad de aproximadamente 85 %. Los perros que sobreviven se recuperan en un plazo de siete días. Con tratamiento sintomático agresivo, la tasa de mortalidad cae a aproximadamente 20-40 %, en función de la virulencia de la cepa.

[0196] A 35 perros de 2 a 4 meses de edad, de sexo y raza mixtos, que padecían infecciones por parvovirus canino y que habían dado positivo con el ELISA SNAP Parvo, se les inyectó por vía subcutánea una vez una solución de lactato de Ringer calculada sobre aproximadamente un 6 por ciento en peso (% en peso) de tasa de deshidratación. A los perros se les inyectó por vía subcutánea dos veces al día, durante cinco días, aproximadamente una dosis de 10 mg/kg de la solución acuosa de composición cianogénica de amigdalina de sodio preparada como se describe en esta memoria.

[0197] Típicamente, los vómitos y la diarrea habían remitido significativamente en todos los perros en un plazo de 24 horas desde el inicio del tratamiento. Después de 48 horas, solo dos perros presentaban diarrea débil. Después de 72 horas, todos los perros estaban exentos de diarrea. No se observaron efectos adversos durante o después de esta pauta terapéutica. Todos los perros se recuperaron por completo con la pauta terapéutica de cinco días.

[0198] Once de los treinta y cinco perros presentaban una limitación extrema al inicio del tratamiento y probablemente habrían muerto sin el tratamiento. El análisis final de los datos revela un tiempo de recuperación aproximadamente 60-80 % más rápido, la eliminación total de la mortalidad y una reducción de 60-95 % de los síntomas después de la primera inyección.

Ejemplo 3. Tratamiento de las infecciones por gripe y resfriado humanos usando una composición cianogénica

[0199] Un hombre de 53 años y 82 kg presentaba típicamente los síntomas siguientes durante el transcurso de una infección por gripe: (1) inflamación de la membrana nasofaríngea el día 1; (2) inflamación de la membrana de la mucosa de la garganta y tos, dolor de garganta, secreción nasal, así como congestión nasal en el día 2; y (3) traqueitis

grave. Si no se trataba, los síntomas generales incluían en general, por ejemplo, cansancio, pérdida de apetito, dolor muscular, dolor articular y transpiración que aparecían el día 1, aumentaban hasta el día 3 y persistían durante 8-14 días.

- 5 **[0200]** Durante su siguiente infección, el mismo hombre de 53 años y 82 kg presentaba: (1) inflamación de la membrana nasofaríngea el día 1; (2) inflamación de la membrana de la mucosa de la garganta y tos, dolor de garganta, secreción nasal, congestión nasal el día 2; y (3) traqueítis grave. El tratamiento se inició el día 1 administrando por vía oral una dosis total de aproximadamente 200 mg de una composición cianogénica preparada como se describe en esta memoria dos veces al día (aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día) durante los dos primeros días y, a
10 continuación, una dosis de aproximadamente 100 mg de amigdalina dos veces al día (aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal al día) durante los dos días siguientes. Después del primer día, todos los síntomas de la gripe desaparecieron.

Ejemplo 4. Tratamiento de rinotraqueítis felina usando una composición cianogénica

- 15 **[0201]** Diecisiete gatos de edades comprendidas entre dos meses y tres años que padecían rinotraqueítis felina con síntomas de fiebre, pérdida de apetito, tos, estornudos, secreción nasal, conjuntivitis y neumonía se dividieron en los Grupos A y B.

- 20 **[0202]** A los gatos del Grupo A (8 gatos en total) se les administró el antibiótico oral Clavamox en una dosis de aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal dos veces al día. Estos gatos no mejoraron hasta después de 6 o 7 días. Tres gatos continuaron presentando síntomas de secreción nasal durante hasta dos semanas.

- 25 **[0203]** A los gatos del Grupo B (9 gatos en total) se les inyectó por vía subcutánea aproximadamente una dosis de 10 mg/kg de la solución acuosa de una composición cianogénica preparada como se describe en esta memoria en una dosis de aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal una vez al día durante tres días. Después de tres días, todos los síntomas clínicos habían desaparecido.

Ejemplo 5. Estudios toxicológicos preliminares de una composición cianogénica

- 30 **[0204]** Se realizó un estudio toxicológico preliminar en cinco ratones blancos. Se aplicó una dosis de toxicidad aguda de un compuesto cianogénico preparado como se describe en esta memoria de hasta 5000 mg/kg de peso corporal/día. Se realizaron estudios independientes de administración oral y por inyección. No se detectó ningún acontecimiento de toxicidad después de cinco días consecutivos de administración. Los cinco ratones sobrevivieron
35 al menos un mes después de la finalización del estudio.

- [0205]** El ensayo *in vitro* también demostró que, incluso en concentración alta, una composición cianogénica no era tóxica para las células en cultivo celular. Sin desear ceñirnos a la teoría, se propone que la toxicidad baja de la composición cianogénica es el resultado de la formación de complejo molecular singular. Este complejo es
40 responsable de la resistencia de la molécula frente a la hidrólisis, incluso en presencia de una hidroxinitrilo liasa. El complejo molecular se forma sobre el resto acetonitrilo de los glucósidos cianogénicos en presencia del tiosulfato de sodio y el agua durante la incubación. En una solución acuosa, la porción de acetonitrilo acepta un protón y se carga positivamente. El ion tiosulfato está cargado negativamente y, en el doble enlace del lado del azufre, el ion es hidrófobo y, por lo tanto, no se puede producir el revestimiento con una capa protectora de agua. El ion tiosulfato se coordina
45 con el acetonitrilo protonado cargado positivamente. Esta formación de complejo interfiere con la actividad de la enzima liasa en la molécula y bloquea la formación de cianuro de hidrógeno, de ahí la toxicidad muy baja.

- [0206]** La protonación en el lado del acetonitrilo de la solución acuosa es posible por la afinidad superior por los protones del acetonitrilo en comparación con el agua. Afinidad por los protones del H₂O 166,5 (kcal·mol⁻¹), afinidad
50 por los protones del CH₃CN 188,0 kcal·mol⁻¹).

- [0207]** Se realizó un estudio de toxicidad aguda *in vivo* adicional en 18 ratones usando administración oral o intraperitoneal. El estudio se realizó en tres grupos de dosis, tres ratones en cada uno, tanto para administración oral como intraperitoneal, respectivamente.

- 55 **[0208]** Por razones de bienestar animal, se eligió una dosis de partida de 300 mg/kg de peso corporal (véase OCDE 423, Anexo 2c: la dosis de partida es: 300 mg/kg de peso corporal). Los animales recibieron 300, 2000 y 5000 mg de la sustancia de ensayo de composición cianogénica BIOTECTON® por kilogramo de peso corporal en una única dosis oral o intraperitoneal. Se realizaron estudios de anatomía patológica macroscópica e histopatología dos
60 semanas después del tratamiento.

- [0209]** La composición de ensayo cianogénica BIOTECTON® era una solución estéril, transparente y clara. Los datos de pureza y la descripción de las propiedades fisicoquímicas no estaban disponibles. El vehículo de la sustancia de ensayo era una solución salina fisiológica estéril (0,9 % p/v). Este vehículo es un disolvente isotónico e isosmótico
65 usado frecuentemente en líquidos para inyección como vehículo (véase USP, Ph. EUR).

[0210] En el estudio se usaron ratones blancos de laboratorio de la cepa BDF1. Los animales de ensayo se criaron y se mantuvieron usando procedimientos sistemáticos, según su estado microbiológico. En este ensayo se usaron 18 ratones macho adultos. Su edad era de entre 10 y 12 semanas al comienzo del estudio.

[0211] Los animales de ensayo se obtuvieron del Instituto Nacional de Oncología (Hungría, Budapest). Los ratones se mantuvieron en jaulas convencionales para roedores (40 x 12,5 x 12 cm), tres animales en cada una. La temperatura ambiente se encontraba entre 21-23 °C. La humedad relativa del aire se encontraba entre 50-65 % de HR durante el estudio. La alimentación se les dio a través de comederos y el suministro de agua con botellas. Se aplicó un programa de luz artificial con periodos de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad.

[0212] Los animales se seleccionaron aleatoriamente, se marcaron para permitir la identificación individual y se mantuvieron en sus jaulas durante siete días antes de la administración para permitir su aclimatación a las condiciones de laboratorio. En este estudio, se administró una solución acuosa estéril de una composición cianogénica BIOTECTON® a ratones de laboratorio.

[0213] Los animales recibieron una única dosis oral o intraperitoneal de la sustancia de ensayo, respectivamente. La administración se realizó en base a las instrucciones de la directriz OCDE 423. Los tratamientos se realizaron con la formulación de las composiciones cianogénicas BIOTECTON® indistintamente diluida (con solución salina fisiológica estéril) o no diluida (100 y 200 mg/ml).

[0214] La sustancia de ensayo en el grupo de administración v.o. se administró en una única dosis mediante sonda gástrica y en el grupo de administración i.p. Se administró en una única dosis usando jeringa y aguja de plástico desechables estériles (G25). Se usaron tres animales por vía de administración para cada etapa. En primer lugar, los ratones se trataron dos veces, tres animales (por vía oral e intraperitoneal) recibieron 300 mg/kg de peso corporal de la sustancia BIOTECTON® de ensayo. Ningún ratón murió.

[0215] El ensayo continuó a continuación con la administración de 2000 mg/kg en los siguientes 3 más 3 animales, respectivamente. Debido a la ausencia de efecto letal en los grupos de 2000 mg/kg, otros 3 más 3 ratones se trataron por vía oral o intraperitoneal con dosis de 5000 mg/kg después de otras cuatro horas de observación.

[0216] Los ratones de ensayo recibieron alimento convencional para roedores y agua potable a voluntad durante todo el ensayo. Los animales ayunaron el día de la administración de la sustancia de ensayo. La alimentación se mantuvo durante 4 horas antes de la administración. Los ratones recibieron su siguiente alimentación dos horas después de recibir el fármaco.

[0217] Los animales se observaron individualmente después de la administración una vez durante los primeros 30 minutos y a continuación periódicamente durante las primeras 24 horas, con especial atención durante las primeras 4 horas, y posteriormente cada día, durante un total de 14 días. La tabla siguiente (Tabla 2) muestra los resultados de la observación clínica. Las observaciones incluyeron cambios en la piel y el pelaje, los ojos y las membranas mucosas, así como en los sistemas respiratorio, circulatorio, autónomo y nervioso central, y en la actividad somatomotora y el patrón de conducta.

[0218] No se detectaron indicios de ningún signo clínico de reacción tóxica en los grupos de ratones tratados v.o. o i.p. en dosis bajas o altas.

[0219] Se registraron los pesos individuales de los animales en el día de la administración, posteriormente en intervalos semanales, y en el momento de la muerte o el sacrificio.

[0220] Antes del sacrificio programado no murió ni un solo animal. En el transcurso del periodo posterior al tratamiento no se observó ningún signo de reacción tóxica. Cada animal permaneció sano y sobrevivió a las dos semanas del periodo de observación posterior al tratamiento.

[0221] Todos los animales de ensayo que participaron en el estudio sobrevivieron y, al final de un periodo de observación de dos semanas, fueron sometidos a necropsia macroscópica. Los ratones fueron sacrificados mediante dislocación cervical. El examen de anatomía patológica macroscópica y los pesos del hígado, bazo y riñón derecho se registraron individualmente.

[0222] Las muestras del hígado, bazo, riñón, pulmón, corazón e intestino delgado se sometieron a evaluación histopatológica. En 11 ratones de los 18, se detectó infiltración grasa hepática, lo que refleja supuestamente un estado físico bueno. Las alteraciones leves en los órganos internos detectadas con la histopatología son reacciones vitales y no se pueden considerar la consecuencia de un supuesto efecto tóxico de la sustancia de ensayo. En seis animales (n.º 1, 4, 7, 12, 16, 18), el hígado era hiperémico, y el tejido pulmonar era hiperémico solo en el animal n.º 7. En el tejido del bazo, se observó agotamiento linfóide en los animales 6 y 7. En el mismo tejido, se detectaron signos de megacitosis en un animal tratado v.o. y tres animales tratados i.p. Sin embargo, estas alteraciones no parecen estar

estrechamente relacionadas positivamente con la dosis administrada. En el animal n.º 5 se observó nefrosis tubular segmentaria leve (posiblemente debido a otro efecto perjudicial). Se produjo fusión de las vellosidades intestinales en 8 animales de los 18, pero posiblemente no como resultado de la administración de sustancia de ensayo.

5 **[0223]** Toxicidad oral aguda se refiere a aquellos efectos adversos que se producen después de la administración oral de una única dosis de una sustancia, o de múltiples dosis administradas en un plazo de 24 horas. Muerte tardía significa que un animal no muere ni parece moribundo en un plazo de 48 horas, sino que muere más tarde, durante el periodo de observación de 14 días (OCDE 423).

10 **[0224]** Los ratones no presentaron pérdida de peso, otros efectos adversos ni muerte retardada después de la administración de la composición cianogénica BIOTECTON®. Aunque la evaluación histopatológica reveló signos leves de esplenotoxicidad (es decir, megacitosis) y se observó alguna otra alteración leve de los órganos internos en varios animales tratados, la ausencia de signos clínicos y letalidad demuestra que la composición cianogénica BIOTECTON® se puede considerar como un agente prácticamente no tóxico según la administración tanto por vía oral (v.o.) como intraperitoneal (i.p.). Después de la administración única de 5000 mg/kg de BIOTECTON®, como límite superior de los
15 ensayos (OCDE 423), no se pudo detectar ningún signo clínico de toxicidad o efecto letal. Por tanto, BIOTECTON® se puede considerar una sustancia prácticamente inofensiva, en lo que respecta al Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (SGA).

20 Ejemplo 6. Eficacia *in vitro* de una composición cianogénica contra el parvovirus canino 2 (CPV2)

[0225] Sin desear ceñirnos a la teoría, se propone que las composiciones de la invención son profármacos y, como tales, se activan después de entrar en el cuerpo de un paciente. La activación tiene lugar en el punto de la infección en el tejido o la sangre por el sistema inmunitario innato dondequiera que se produzca la inflamación en el
25 paciente. Estos tipos de medicamentos no se pueden ensayar con el ensayo *in vitro* realizado tradicionalmente para evaluaciones de eficacia. En su lugar, la composición se ensayó y comparó en un sistema de cultivo celular de parvovirus canino y en perros vivos.

Procedimiento y materiales:

30 **[0226]** El virus se cultivó en matraz de 25 cm². Cada matraz contenía 250 000 células MDCK y se infectó con 109 parvovirus caninos de tipo dos TCID₅₀ (parvovirus canino 2, CPV2) en el departamento de Virología de la Universidad de Veterinaria de Hungría. Cada ensayo se repitió tres veces. Una composición cianogénica BIOTECTON preparada como se describe en esta memoria en un cultivo de virus CPV2:

- 35
1. Matraz: 10 ml de medio de crecimiento, 0 mg/ml de Biotecton (1. Control positivo)
 2. Matraz: 10 ml de medio de crecimiento, 0 mg/ml de Biotecton (2. Control positivo)
 3. Matraz: 10 ml de medio de crecimiento, 0 mg/ml de Biotecton (3. Control positivo)
 4. Matraz: 10 ml de medio de crecimiento, 20 mg/ml de Biotecton
 - 40 5. Matraz: 10 ml de medio de crecimiento, 20 mg/ml de Biotecton
 6. Matraz: 10 ml de medio de crecimiento, 20 mg/ml de Biotecton
 7. Matraz: 10 ml de medio de crecimiento, 200 mg/ml de Biotecton
 8. Matraz: 10 ml de medio de crecimiento, 200 mg/ml de Biotecton
 9. Matraz: 10 ml de medio de crecimiento, 200 mg/ml de Biotecton
 - 45 10. Matraz de 10 ml de medio de crecimiento, 400 mg/ml de Biotecton
 11. Matraz de 10 ml de medio de crecimiento, 400 mg/ml de Biotecton
 12. Matraz de 10 ml de medio de crecimiento, 400 mg/ml de Biotecton
 13. Matraz: 10 ml de medio de crecimiento, control negativo (SIN infección de células por CPCV2)

50 **[0227]** Los matraces se incubaron durante cinco días. Después de la incubación, los matraces se enfriaron a -20 °C para congelar el cultivo. El ciclo de congelación-descongelación se repitió tres veces para liberar los virus de las células. Se hirvieron 100 ml de líquido de cada matraz durante 10 minutos, a continuación, se colocaron en hielo durante 5 minutos. El ácido nucleico de CPV2 liberado se determinó tres veces usando PCR en tiempo real. Los resultados se presentan a continuación.

55

Muestra: número de matraz en tiempo real	Umbral del ciclo de PCR por experimento	Umbral promedio de los ciclos Por matraz	Umbral de los ciclos Concentración promedio de Biotecton
1/1	20,72	21,35	0 mg/ml de Biotecton 19,15
1/2	20,85		
1/3	22,50		
2/1	18,22	17,40	
2/2	18,52		
2/3	15,47		
3/1	20,00	18,71	
3/2	19,71		
3/3	16,42		
4/1	20,47	20,37	20 mg/ml de Biotecton 19,17
4/2	20,14		
4/3	20,49		
5/1	19,18	18,21	
5/2	19,96		
5/3	15,50		
6/1	18,41	18,98	
6/2	19,84		
6/3	18,67		
7/1	18,18	18,20	200 mg/ml de Biotecton 17,4
7/2	18,32		
7/3	18,10		
8/1	16,45	17,44	
8/2	18,43		
8/3	17,44		
9/1	16,90	16,56	
9/2	16,40		
9/3	16,37		
10/1	17,55	17,76	400 mg/ml de Biotecton 17,38
10/2	17,04		
10/3	18,68		
11/1	18,71	17,90	
11/2	17,35		
11/3	17,63		
12/1	16,75	16,94	
12/2	16,36		
12/3	17,71		

[0228] El umbral de los ciclos es ese punto en el que se puede medir por primera vez la producción de ADN bicatenario durante la PCR. Un nivel inferior de umbral de los ciclos es indicativo de una cantidad superior de ADN en la muestra, lo que indica la producción de virus.

[0229] Los resultados del ensayo demuestran que una concentración de Biotecton de hasta 20 mg/ml en el medio de cultivo no reducía el umbral de los ciclos, lo que indica que no hay bloqueo *in vitro* de la propagación del virus. Una concentración muy alta de Biotecton aumentaba la producción de virus. Estos datos demuestran que la composición cianogénica inventiva no causaba la inhibición de la reproducción de parvovirus en cultivo celular, al contrario que los informes de otros extractos vegetales que afirmaban ser eficaces contra los virus.

Ejemplo 7. Eficacia *in vivo* de una composición cianogénica contra el parvovirus canino 2 (CPV2)

[0230] La composición cianogénica se ensayó a continuación en 60 perros infectados con parvovirus. El ensayo se realizó en un refugio de animales en Hungría. Se seleccionaron dos grupos aleatoriamente. Un grupo (20 perros) recibió el medicamento inactivado y el otro grupo (40 perros) recibió una composición cianogénica activa. El tratamiento con placebo se realizó con un medicamento inactivado por calor en 20 perros positivos para parvovirus con terapia simultánea con lactato de Ringer (el tratamiento convencional), en este grupo la tasa de mortalidad fue 80 % (16 perros murieron y 4 sobrevivieron). Los que sobrevivieron presentaron un tiempo de recuperación promedio de nueve días.

[0231] El otro grupo de 40 perros jóvenes, positivos para el antígeno de parvovirus, recibió la composición cianogénica y el tratamiento con lactato de Ringer. El veterinario responsable del tratamiento desconocía qué medicamento era activo y cuál era inactivo. La tasa de mortalidad notificada fue 10 % y la tasa de recuperación completa 90 % (4 perros murieron y 36 perros sobrevivieron). El tiempo de recuperación promedio fue 4 días. Los 60 perros fueron tratados en el mismo refugio y todos los perros contrajeron la enfermedad de forma natural. Los 60 perros recibieron exactamente el mismo tratamiento, a excepción de la composición cianogénica en comparación con el placebo. El ambiente y la gravedad de la enfermedad también fueron aproximadamente los mismos, a excepción de para los cuatro perros que murieron y recibieron el medicamento activo. Esos cuatro perros llegaron al refugio con deshidratación avanzada y murieron poco después de su llegada. Esto indica que la tasa de eficacia era superior a 90 % si la degradación metabólica irresoluble se excluía de la evaluación.

[0232] La conclusión del estudio con doble ocultación y el ensayo *in vitro* sobre el parvovirus canino indican que la composición cianogénica es muy eficaz *in vivo* e inofensiva para el virus y para las células en cultivo *in vitro* porque es necesaria una etapa de activación en el cuerpo del paciente para que el medicamento se vuelva eficaz. Esto también explica la toxicidad extremadamente baja de la composición cianogénica. Por tanto, los resultados proporcionan una ventaja adicional en comparación con los medicamentos antiviricos conocidos, que pueden presentar efectos secundarios significativos y generalmente son tóxicos incluso en concentraciones muy inferiores.

Ejemplo 8. Estudio controlado de la eficacia de una composición cianogénica para tratar el síndrome respiratorio felino

[0233] En un refugio de animales, un brote combinado de FVR y FCV puede amenazar seriamente a la población de gatos. Se evaluó la eficacia de una composición cianogénica para tratar una infección vírica respiratoria felina (infección por virus de ADN y ARN) con rinotraqueítis vírica felina (FVR), virus del herpes felino 11 y calicivirus felino (FCV) en 117 gatos en un estudio controlado.

[0234] Se confirmó un diagnóstico de FVR mediante protocolos de ensayo de PCR a partir de exudado de secreción nasal o faríngeo. Los síntomas de fiebre, pérdida de apetito, tos, estornudos, secreción nasal, conjuntivitis, queratitis y traqueobronquitis o neumonía de leve a grave se identificaron en los 117 gatos de 1 mes a 2 años de edad. Los gatos enfermos fueron diagnosticados clínicamente además con estomatitis ulcerosa o ausencia de estomatitis ulcerosa para la determinación clínica de la presencia de calicivirus felino. La estomatitis ulcerosa se produjo principalmente en la punta de la lengua y el borde gingival.

[0235] El número de gatos que representan a este grupo con síntomas de las vías respiratorias superiores y estomatitis ulcerosa fue de 48 gatos de los 117 (aproximadamente 41 % del total). La presencia de estomatitis ulcerosa se asoció a una manifestación más grave de la enfermedad. Todos los gatos enfermos se dividieron en dos grupos de tratamiento, A y B. El grupo A de 50 gatos se trató con el tratamiento tradicional de antibióticos, Clavamox líquido oral 10 mg/kg de peso corporal dos veces al día, y tratamiento sintomático tal como lactato de Ringer, limpieza de la secreción nasal y ocular, pomada oftálmica antibiótica y alimentación forzada, según fuera necesario, determinado por el veterinario autorizado. Los 67 gatos del grupo B se trataron con la composición cianogénica, inyección de 10 mg/kg de peso corporal 2 veces al día, y con tratamiento sintomático de lactato de Ringer, limpieza de nariz y ojos, 2 % de solución acuosa estéril de composición cianogénica como colirio y alimentación forzada.

[0236] Los gatos con estomatitis se separaron en dos grupos de tratamiento. Aproximadamente 41 % de los gatos presentaron estomatitis. El grupo "A" tenía 20 gatos con estomatitis y 30 gatos sin estomatitis. En el grupo "B", 28 gatos tenían estomatitis y 39 gatos no. La gravedad de la manifestación clínica de la infección respiratoria para cada grupo fue aproximadamente la misma.

[0237] La recuperación fue determinada por una persona sin conocimiento de los grupos de tratamiento. En su

lugar, la persona solo evaluó los síntomas o la ausencia de síntomas y registró los números de jaula y evaluó a los gatos como recuperados o no recuperados. El evaluador no participó en los tratamientos diarios. La evaluación se realizó aproximadamente a la misma hora cada mañana antes de los tratamientos.

5 [0238] Los criterios de recuperación incluyeron los siguientes: ausencia de fiebre, lo que significaba temperatura corporal inferior o igual a 39,3 °C (102,8 °F), alimentación sin necesidad de tentar o forzar cuando el alimento se colocaba en la jaula y se observaba la respuesta, ausencia de tos con una ligera presión traqueal, ausencia de secreción nasal, respuesta activa al evaluador.

10 [0239] Grupo A, grupo de control: tasa de mortalidad 24 %: 12 gatos murieron (9 gatos con estomatitis y 3 gatos sin estomatitis). 38 gatos recuperados. El tiempo de recuperación osciló entre 9 días y 22 días. El tiempo de recuperación promedio fue 14 días. La recuperación fue determinada por una persona sin conocimiento de los grupos de tratamiento y que solo evaluaba la presencia o ausencia de síntomas.

15 [0240] Grupo B, con el tratamiento de composiciones cianogénicas: tasa de mortalidad 1,5 %: 2 gatos murieron y 65 gatos se recuperaron. Ambos gatos que murieron tenían 6-8 semanas de edad y estomatitis con ulceración de la lengua. El tiempo de recuperación osciló entre 1 día y 6 días. El tiempo de recuperación promedio fue 4 días.

[0241] La recuperación fue determinada por una persona sin conocimiento de los grupos de tratamiento y que solo evaluaba la presencia o ausencia de síntomas.

[0242] La gastroenteritis por norovirus es muy similar al FCV, al igual que la eficacia del tratamiento. Por tanto, las supuestas terapias para norovirus a menudo se ensayan usando el virus felino. Hasta la fecha no se ha detectado resistencia contra el tratamiento inventivo en ninguna enfermedad bacteriana, vírica o protozoaria que se ha tratado. El tratamiento de seres humanos y animales se ha realizado en ámbitos hospitalarios durante un periodo total de cuatro años en dos países diferentes y en muchos centros diferentes. Muchos casos sistemáticos se trataron satisfactoriamente y con una repetibilidad de 100 % que se demostró, pero no se describe a continuación. Los ejemplos no son de naturaleza anecdótica, sino que se realizaron en comparación con el tratamiento médico convencional disponible actualmente como control. Los estudios médicos actuales de tratamientos eficaces únicamente comparan la eficacia de un tratamiento con un placebo. El medicamento y tratamiento inventivos estaban destinados principalmente a enfermedades que actualmente no tienen un tratamiento eficaz bueno.

Ejemplo 9. Tratamiento de infección pulmonar bacteriana en un gato usando una composición cianogénica

35 [0243] La eficacia de una composición cianogénica se ensayó en un gato de 16 años de edad diagnosticado con neumonía bacteriana muy grave. El gato no comía, estaba recostado, tosía y presentaba disnea, con síntomas que empeoraban progresivamente durante las dos semanas anteriores al tratamiento con la composición cianogénica. El gato había sido tratado anteriormente con amoxicilina, lo que dio como resultado una mejoría leve seguida de una recaída.

40 [0244] El gato fue ingresado en un hospital veterinario y tratado durante siete días con 10 mg/kg de peso corporal/día de la composición cianogénica. Al final del tratamiento el gato comía bien, estaba activo y caminaba bien. No ha habido ninguna recaída.

Ejemplo 10. Tratamiento de infestación parasitaria por protozoos en un perro

[0245] Una hembra de chihuahua de ocho semanas de edad e inmunodeprimida, la más pequeña de la camada, fue ingresada de urgencia en un hospital veterinario. La perra no podía caminar y estaba en decúbito lateral. Los síntomas clínicos incluyeron vómitos y diarrea frecuentes. Un análisis de las heces de diagnóstico identificó una infección grave por *Giardia*. La *Giardia* es un parásito protozoario que típicamente perdura 2-4 semanas y puede ser resistente al tratamiento.

[0246] El cachorro se trató con inyección de 5 mg/kg/día de la composición cianogénica y algo de tratamiento sintomático. En cinco días, se recuperó por completo y su infección por *Giardia* se conformó que era negativa con un análisis de las heces de seguimiento. El cachorro comía, estaba alegre y muy activo al quinto día.

Ejemplo 11. Tratamiento de un síndrome neurológico idiopático grave en un perro

[0247] Un chihuahua de un año y medio de edad con síntomas neurológicos graves se presentó en el hospital para su tratamiento. Los signos clínicos eran anisocoria (pupilas desiguales), inclinación de cabeza, deficiencia propioceptiva y convulsiones. El propietario rechazó una evaluación de diagnóstico, pero insistió en el tratamiento. Los signos clínicos indicaban patología cerebral y el desarrollo relativamente lento, que se prolongó dos semanas antes del tratamiento, el aumento gradual de la gravedad de las convulsiones y otros síntomas y la edad del perro indicaban origen infeccioso o parasitario en lugar de traumático.

[0248] El perro fue tratado con 10 mg/kg/día de la composición cianogénica en una inyección subcutánea monodosis/día durante 6 días en el hospital. Al final del 6º día de tratamiento, el perro estaba completamente curado. Las convulsiones, la inclinación de la cabeza, la anisocoria y los síntomas de deficiencia propioceptiva desaparecieron. El perro estaba contento, activo y comía bien, y fue dado de alta del hospital. Un seguimiento de dos semanas confirmó la recuperación completa sin recidiva.

Ejemplo 12. Tratamiento de infección vírica, bacteriana y parasitaria combinada en un perro, resistente a otros protocolos de tratamiento, con una composición cianogénica

[0249] Un *shih tzu* de seis meses se presentó en una clínica veterinaria con tos muy intensa, vómitos, diarrea y letargo grave. El perro fue diagnosticado previamente en otro hospital con una fuerte infección por traqueobronquitis infecciosa canina e infecciones por *Giardia* e *Isospora*. El tratamiento se inició con azitromicina y Clavamox en dosis terapéuticas en otro hospital aproximadamente 2 semanas antes, pero los síntomas no remitieron. El medicamento se cambió a enrofloxacin y se continuó con Clavamox. Sin embargo, los síntomas continuaron empeorando hasta el punto en que el perro estaba tan débil que no se podía mantener en pie.

[0250] La traqueobronquitis infecciosa canina es una infección combinada por el virus paragripal y por bacterias *Bordetella bronchiseptica*. En este perro joven, había presente una infección simultánea por bacterias, virus y 2 parásitos y que demostró ser resistente al tratamiento con antibióticos, pero el tratamiento inventivo curó al perro rápidamente.

[0251] El perro se trató a continuación con inyección de 10 mg/kg/día de una composición cianogénica preparada como se describe en esta memoria. El perro se recuperó rápida y completamente en cinco días.

Ejemplo 13. Tratamiento tópico de una infección ótica bacteriana usando una composición cianogénica para una infección ótica bacteriana

[0252] Un perro de cinco años de edad se presentó con supuración amarilla y maloliente en el oído izquierdo. El oído era doloroso a la evaluación, con mucho pus en el conducto auditivo. El cultivo ótico aerobio fue negativo para la presencia de coagulasa y negativo para estafilococos y estreptococos beta-hemolíticos.

[0253] El tratamiento consistió en una aplicación tópica de 3-5 gotas (aproximadamente 12 cc) de 75 mg/ml de base agua de la composición cianogénica aplicadas dos veces al día. La solución se administró en tratamiento domiciliario.

[0254] Un seguimiento reveló la curación completa sin recidiva. La supuración maloliente y dolorosa se resolvió en un plazo de cinco días, aunque el tratamiento continuó durante diez días en forma de gotas óticas tópicas, sin ningún otro medicamento.

Ejemplo 14. Prevención del desarrollo de enfermedades en un perro de dos meses de edad no vacunado, que había dado positivo para el ensayo de antígeno de parvovirus mediante ELISA, usando una composición cianogénica

[0255] Se sospechaba que un cachorro de *pitbull* de dos meses de edad con una cita para sus primeras inyecciones tenía una afección médica porque la anamnesis del perro revelaba dos días de anorexia letárgica y su madre no había recibido vacunas. Se realizó un ELISA de parvovirus y el resultado fue positivo. El perro aún no había desarrollado los síntomas clínicos típicos de vómitos y diarrea debido a la detección muy precoz del virus. Sospechando que la afección empeoraría, el cachorro fue hospitalizado y recibió 10 mg/kg de composición cianogénica dos veces al día, 75 mg dos veces al día, durante 5 días.

[0256] No desarrolló vómitos y el perro tuvo un episodio de diarrea leve en el segundo día. Después del segundo día, su apetito y su estado general volvieron a la normalidad. Después de cinco días de tratamiento, el perro fue dado de alta del hospital y sigue estando sano. En el seguimiento, no había desarrollado síntomas de gastroenteritis por parvovirus.

[0257] Sin tratamiento, la parvovirus en cachorros no vacunados de ocho semanas de edad o menos nacidos en una camada de una madre no vacunada tiene una morbilidad de 100 % y una mortalidad próxima a 100 %, con síntomas clínicos graves de diarrea, vómitos, anorexia y progresión muy rápida a muerte. El hecho de que el cachorro no desarrollara la enfermedad, aparte de un único episodio de diarrea en el segundo día, incluso aunque fuera positivo en el análisis de las heces mediante ELISA, demuestra la eficacia del tratamiento con composiciones cianogénicas como un medicamento preventivo.

Ejemplo 15. Tratamiento de una infección ósea bacteriana en una boca canina usando una composición cianogénica

[0258] Un perro 241b de raza mixta y 13 años de edad con halitosis, hemorragia bucal y heces negras por tragar sangre se presentó en un hospital veterinario. La exploración oral reveló enfermedad periodontal grave de los

caninos superiores derechos, una infección ósea con fístula y hemorragia gingival en el techo de la boca.

[0259] Se programó un procedimiento dental y se administró una inyección de la composición cianogénica en una dosis de 10 mg/kg. El perro se fue a casa con 5 comprimidos de 100 mg/comprimido una vez al día. No se administró ningún otro medicamento. El perro regresó para la limpieza dental y extracción 4 días después. Bajo anestesia, la exploración oral reveló una curación completa de la encía, que anteriormente sangraba, y la fístula. La curación completa se produjo solo en 4 días, la infección había sido eliminada del hueso.

Ejemplo 16. Tratamiento de una infección respiratoria resistente a las terapias en un gato usando una composición cianogénica

[0260] Un gato doméstico de pelo corto, de dos años de edad, de dos con siete kilogramos (seis libras) de peso corporal, 38,9 °C (102 °F) de temperatura y desnutrido vino de un albergue para gatos y era negativo para FIV y FELV. Sus síntomas clínicos: respiración sibilante muy intensa, tos muy húmeda, estornudos frecuentes todo el día que comenzaron 10 días antes. El gato había sido tratado anteriormente en otro hospital con antibióticos: primero, Clavamox oral (contiene amoxicilina) y luego con ácido clavulánico con efecto de inhibidor de β -lactamasas, conocido por su potente actividad antimicrobiana de amplio espectro. Cinco días después, se continuó el tratamiento con inyecciones convencionales, cefalosporina de cuarta generación de amplio espectro y acción prolongada, pero la afección continuó empeorando. Se realizó un hemograma completo. La única anomalía fue un aumento de 40 % en los monocitos por encima del valor normal máximo y anemia leve.

[0261] A continuación, se inyectó una composición cianogénica al gato en una dosis de 33 mg/ kg una vez y se continuó con un comprimido de 30 mg/día una vez al día por vía oral, lo que representa 11 mg/kg de peso corporal durante nueve días consecutivos. Dos días más tarde, se informó de que el gato se encontraba mucho mejor, sin estornudos. El tratamiento con la composición cianogénica funcionó instantáneamente, según el propietario, mientras que el tratamiento con la terapia antibiótica no lo hizo.

[0262] Diez días más tarde, se realizó una evaluación de seguimiento y la vacunación. El gato se mantuvo sano, había aumentado de peso, comía bien y no presentaba sibilancias, tos ni estornudos.

Ejemplo 17. Tratamiento de gastroenteritis aguda grave por parvovirus en un perro de 4 meses no vacunado usando una composición cianogénica

[0263] Un *dachshund* macho de 4 meses de edad y 4,5 kg (9,9 libras) se presentó en un hospital veterinario con vómitos y antecedentes de diarrea hemorrágica durante tres días. La frecuencia de los vómitos era 12 veces/día y la de la diarrea 2 veces/día. Una exploración reveló letargo, debilidad muscular y deshidratación de 6 %. La palpación abdominal indicó cantidades significativas de líquido en el intestino. Un análisis de antígeno de parvovirus en las heces fue fuertemente positivo. El cachorro fue hospitalizado y se le administró terapia i.v. con solución de lactato de Ringer y 75 mg de una composición cianogénica dos veces al día, inyecciones i.m., lo que representa una dosis diaria de 16,8 mg/kg dos veces al día. La terapia con fluidos y la medicación inventiva continuaron durante cuatro días.

[0264] En el primer día, el perro presentó un acontecimiento de diarrea hemorrágica mucosa. No se observaron acontecimientos adicionales durante la terapia, ni se detectó ningún vómito. Después del tercer día, el cachorro volvió a estar activo y a tener apetito. Después de cuatro días fue dado de alta del hospital activo y sano. El perro se mantuvo sano cuando regresó una semana después para la revisión y vacunación.

[0265] Una parvovirus completamente desarrollada, con la terapia de la técnica anterior, necesita 10-14 días de tratamiento sintomático hasta que el sistema inmunitario hace frente a la infección vírica. En perros no vacunados, la tasa de mortalidad es bastante alta. Este ejemplo demuestra que el tratamiento con una composición cianogénica de la invención puede reducir las estancias hospitalarias más de 50 % y reducir la tasa de mortalidad a cerca de 0 % con terapia de inyecciones dos veces al día.

Ejemplo 18. Tratamiento de fiebre séptica grave en un gato con una infección del hueso maxilar simultánea

[0266] Un gato de, según su propietario, cuatro años de edad se presentó con un peso de 6,12 kg (13,5 libras), síntomas de anorexia, con maullidos de dolor, debilidad y un olor putrefacto en la boca. La temperatura del gato era 40 °C (104,1 °F) y su pulso era débil y rápido. Una exploración bucal reveló infección del hueso maxilar con supuración y olor debido a enfermedad periodontal. El deterioro del estado general indicaba un tratamiento de la afección séptica antes de que se pudiera realizar el procedimiento dental con anestesia.

[0267] El gato recibió una inyección del medicamento cianogénico, 120 mg s.c., dosis de 19,75 mg/kg.

[0268] La temperatura del gato se midió periódicamente para identificar la eficacia del tratamiento. La temperatura inicial era 40 °C (104,1 °F) a las 11 a.m. A las 12:30 p.m., la temperatura bajó a 39,3 °C (102,8 °F). A las 7 p.m., la temperatura era normal, 38,3 °C (101,1 °F). El gato estaba más alerta y receptivo. Su pulso era perfecto y a

un ritmo normal, lo que indica la resolución de la septicemia. El tratamiento fue satisfactorio, sin ningún otro medicamento o tratamiento sintomático.

Ejemplo 19. Tratamiento de bartonelosis en un gato con una composición cianogénica

[0269] Una gata doméstica de pelo corto y ocho años de edad se presentó con antecedentes de no comer y no beber durante dos días y letargo. Su peso corporal era 4,8 kg (10,6 libras) y su temperatura era 40,2 °C (104,4 °F) (fiebre alta). La prueba de *Bartonella henselae* dio positivo. Bilirrubina total alta: 1,5 mg/dl, intervalo normal 0,1-0,4 mg/dl; neutrófilos altos, 17112/ul, intervalo normal 2500-8500/ul.

[0270] La gata se trató con una inyección s.c. de 70 mg de la composición cianogénica. Su temperatura se supervisó como se indica a continuación: 2 horas después de la inyección, la temperatura era 40 °C (104,0 °F), cuatro horas después de la inyección, la temperatura era 39,7 °C (103,4 °F); 12 horas después de la inyección de la composición cianogénica, la temperatura era 38,4 °C (101,2 °F) (normal). La gata fue dada de alta del hospital. Una llamada telefónica de revisión realizada una semana después reveló que la gata comía y estaba activa. La gata siguió actuando con normalidad.

[0271] Al contrario que el tratamiento con una única inyección de la composición cianogénica, el tratamiento convencional con doxiciclina o amoxicilina normalmente requiere 1-2 semanas de tratamiento antibiótico.

Ejemplo 20. Tratamiento de una infección de las vías respiratorias superiores en un perro

[0272] Un perro pekinés de 1 año y medio de edad presentaba un peso de 5,9 kg (13,1 libras), con una temperatura de 38,6 °C (101,5 °F) después de toser todo el día durante los dos días anteriores. La tos comenzó después de que el pekinés hubiera estado expuesto a un perro que tosía.

[0273] El estado general y el apetito del perro pekinés eran normales. Diagnóstico: traqueobronquitis aguda por infección.

[0274] El perro se trató con una composición cianogénica, inyección s.c. de 15 mg/kg, y se envió a casa con 12 comprimidos de 25 mg/comprimido de composición cianogénica. La dosis fue 1 comprimido dos veces al día. No se administró ningún tratamiento o medicamento adicional. En una evaluación de seguimiento realizada una semana después, el propietario afirmó que el perro estaba mucho mejor después de dos días y dejó de toser por completo cuatro días después de que comenzara el tratamiento con la composición cianogénica. Normalmente, con la terapia antibiótica estándar convencional, la tos puede durar de dos a tres semanas. Incluso con antitusivos, es difícil hacer que el perro se sienta cómodo. Por el contrario, el tratamiento con la composición cianogénica hizo que el perro se sintiera cómodo y facilitó la curación rápida.

Ejemplo 21. Tratamiento de una infección del oído medio por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente en un perro con una composición cianogénica

[0275] Un yorkie de seis años de edad y 6,1 kg (13,5 libras) de peso corporal se presentó con supuración recurrente en el oído derecho y mal olor proveniente del oído derecho. Tenía mucha comezón en el oído y el perro lo rascaba constantemente. El perro había estado padeciendo esta infección ótica durante aproximadamente un año y medio, con múltiples tratamientos antibióticos en otras clínicas veterinarias que solo consiguieron una leve mejora temporal. Tras finalizar la terapia, el perro había recaído rápidamente.

[0276] Una exploración física reveló una infección grave del oído medio con supuración. El interior del oído derecho presentaba hinchazón y enrojecimiento significativos. Un laboratorio de diagnóstico (Antech) tomó y procesó un exudado ótico para evaluar la sensibilidad en cultivo. El cultivo reveló:

Cultivo aerobio y antibiograma

Organismo: *Pseudomonas aeruginosa*

Crecimiento grande:

/sensible = S; resistente = R /

CMI (ug/ml) de antibiótico: amikacina <=8 S, amoxicilina n/a R, ampicilina n/a R, cefadroxilo n/a R, cefazolina n/a R, ceftiofur >=8 R, cefepime >=8 R, ceftazidima >=8 R, ceftriaxona n/a R, Clavamox n/a R, cefovecina >= R, enrofloxacin <=0,5 S, gentamicina <=2 S, marbofloxacin <=1 S, sulfonamida potenciada n/a R

[0277] Los resultados del exudado ótico indicaron que esta *Pseudomonas* era resistente a diez antibióticos y sensible solo a cuatro antibióticos. Además, la *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente presenta un reto terapéutico debido a su tendencia a formar biopelículas que impiden que incluso los mejores antibióticos alcancen el microorganismo en concentraciones terapéuticas.

[0278] El perro se trató aplicando 3-4 gotas de una composición cianogénica al 6 % al oído derecho dos veces

al día durante 10 días y una inyección s.c. de 60 mg en el momento de la visita, seguida de 20 mg dos veces al día de medicamento inventivo oral durante 10 días. No se usaron medicamentos adicionales.

[0279] Seguimiento: un día después del inicio del tratamiento, el perro redujo el rascado significativamente.

- 5 Según el propietario, el perro estaba mucho mejor que antes y descansaba cómodamente. Una revisión realizada 10 días después del tratamiento reveló una reducción significativa de la hinchazón del oído derecho, ausencia de supuración y olor y ausencia de rascado. Una vez que se trató la infección, el perro se sometió a una intervención quirúrgica menor.

10 Ejemplo 22. Tratamiento de prostatitis supurativa crónica/absceso prostático en un perro con una composición cianogénica

[0280] Un perro *akita* de ocho años padecía una prostatitis crónica recurrente con síntomas clínicos típicos asociados a la afección. La ecografía reveló una cavidad grande de 2 x 3 cm en la próstata. El perro fue tratado varias veces con diferentes antibióticos como enrofloxacin y Clavamox y presentó solo una mejora leve temporal, seguida de una recaída rápida. Esta afección había empeorado en los últimos ocho meses, causando un sufrimiento significativo a la mascota y frustración al propietario del perro.

- 20 **[0281]** Se administró una composición cianogénica al perro para intentar mejorar la afección antes de intentar la cirugía. El perro estaba recibiendo una inyección de 10 mg/kg de peso corporal dos veces al día de composición cianogénica en la primera semana y presentó una mejora clínica de 80 %. En la segunda semana, la dosis se ajustó a una inyección de 5 mg/kg dos veces al día. Esto dio como resultado una recuperación clínica completa. Después de 2 semanas de tratamiento, una ecografía de la próstata demostró que la cavidad de la próstata anterior se había reducido a 1 x 1 cm. El tratamiento continuó en la 3ª semana con una dosis de 2 mg/kg de peso corporal dos veces al día. Al final de la tercera semana, la ecografía reveló que la cavidad de la próstata había desaparecido por completo. 25 La cirugía no se realizó debido a la recuperación y curación completas de la afección. Se realizó una revisión tres veces a lo largo de un periodo de dos meses y no se observó recurrencia.

30 Ejemplo 23. Tratamiento de infección intracelular por *Rhodococcus equi* en un caballo usando una composición cianogénica

- [0282]** Un caballo de tres meses de edad fue diagnosticado con *Rhodococcosis* después de un cultivo bacteriano. El antibiograma demostró resistencia a la eritromicina y rifampicina. El potro presentaba fiebre, tos y respiración rápida. Los síntomas clínicos de neumonía estaban progresando rápidamente. Los episodios anteriores de casos graves como este revelaron mortalidad de aproximadamente 100 % en esta granja. Como no se disponía de tratamiento alternativo, se intentó el tratamiento con una composición cianogénica. Al potro se le administró una inyección de 5 mg/kg de una composición cianogénica dos veces al día durante 14 días. Se informó de la recuperación completa del potro y no se detectaron efectos secundarios ni durante ni después del tratamiento.

40 Ejemplo 24. Tratamiento de mononucleosis infecciosa causada por el virus de Epstein-Barr en un ser humano usando una composición cianogénica

- [0283]** Un hombre de 54 años probó la composición cianogénica en sí mismo para tratar la mononucleosis infecciosa causada por el virus de Epstein-Barr. Era un veterinario en ejercicio que estaba familiarizado con las composiciones cianogénicas de la invención, había usado las composiciones cianogénicas para tratar animales con enfermedades víricas y había adquirido confianza en la eficacia y seguridad del tratamiento. Se automedicó después de que el tratamiento anterior que recibió fuera ineficaz e incluso perjudicial.

- [0284]** La enfermedad del hombre comenzó con fiebre, cansancio e hinchazón de los ganglios linfáticos del cuello. El diagnóstico médico fue que mononucleosis infecciosa causada por el virus de Epstein-Barr. El tratamiento inicial fue con una dosis grande de inyección de esteroides/metilprednisolona, que ayudó a reducir la grave hinchazón de los ganglios linfáticos. Sin embargo, un efecto secundario del esteroide y la infección simultánea por el virus prolongaron la afección con cansancio intenso, empeoramiento general del estado general y dolor intenso. La afección progresó en el plazo de una semana hasta el punto de casi desmayarse.

- 55 **[0285]** El veterinario fue ingresado en un hospital donde se confirmó el diagnóstico de mononucleosis infecciosa causada por el virus de Epstein-Barr y se le dio un pronóstico de 2-3 meses de cansancio debilitante y recuperación lenta. El veterinario comenzó a administrarse una composición cianogénica en casa tras ser dado de alta después de 4 días de hospitalización, tiempo durante el cual no había mejorado. La dosis usada para la automedicación fue 200 mg 60 3 veces al día. El veterinario se recuperó completamente en siete días y no recayó en más de un año. No se detectaron efectos secundarios después de la terapia con la composición cianogénica.

Ejemplo 25. Tratamiento de infección vírica respiratoria humana durante tres años de temporadas de gripe con composición cianogénica

65

[0286] Las composiciones cianogénicas se administraron por vía oral a un ser humano con un resfriado y una gripe comunes. El tratamiento se estaba llevando a cabo a lo largo de tres temporadas de gripe en un varón de 54 años de edad con 82 kg de peso corporal y sin otra afección médica conocida aparte de episodios frecuentes de gripe durante el invierno.

[0287] La anamnesis reveló una amigdalectomía total, faríngea y nasal, a la edad de 8 años y frecuentes episodios de resfriado común o gripe (aproximadamente 5-6) cada invierno. La frecuencia y la intensidad de los síntomas habían aumentado en los últimos 10 años. La intensidad y magnitud de los síntomas fue algo más fuerte que el resfriado típico debido a la falta del anillo linfático protector de las vías respiratorias superiores y a la presencia de dos niños en edad escolar en el hogar que trajeron a casa nuevas cepas de virus del colegio.

[0288] Los síntomas, la progresión y la duración de la enfermedad no habían variado demasiado en los últimos 10 años, a excepción de un ligero aumento en la intensidad. Los síntomas seguían una progresión típica desde la aparición de la infección hasta la recuperación, independientemente del tratamiento.

[0289] Una vacuna contra la gripe administrada para vencer la gripe frecuente causó, en su lugar, síntomas graves de gripe comparables a la infección natural y sin una reducción significativa de la frecuencia o gravedad de la gripe posterior en esa temporada.

[0290] El curso del episodio de infección comenzó con la inflamación de la membrana mucosa nasofaríngea el 1^{er} día, continuando con la inflamación de la garganta y la membrana mucosa de la laringe. El día 2 presentó tos, dolor de garganta, secreción nasal y congestión nasal. Durante los días 2-3 presentó una traqueítis grave. El paciente describió estos síntomas diciendo: "Siento que me han quemado la tráquea con una varilla de hierro caliente." Los síntomas generales, tales como cansancio, pérdida de apetito, dolor muscular y articular, transpiración, aumentaron significativamente desde el primer día hasta el día 3 y coexistieron con los demás síntomas de resfriado durante 8-14 días. Este paciente había probado en los últimos 10 años todos los tratamientos médicos y otros tratamientos alternativos disponibles para acortar o aliviar la enfermedad sin ningún beneficio aparente.

[0291] La composición cianogénica se usó para tratar cada episodio de resfriado y gripe en este paciente a lo largo de tres temporadas de gripe, lo que hace un total de aproximadamente 16 pautas terapéuticas. El tratamiento comenzó el primer día de aparición de inflamación de la membrana mucosa nasofaríngea. La dosis total administrada fue 200 mg 2 veces al día, aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día, durante los primeros 2-4 días y continuó con la dosis total de 100 mg 2 veces al día, 2,5 mg/kg de peso corporal al día, durante 2-4 días. Esta pauta se usó en cada administración para prevenir el desarrollo de síntomas de la gripe. No se aplicó ningún otro tratamiento.

[0292] El tratamiento dio como resultado la prevención completa de los síntomas de la gripe. No se presentaron síntomas de resfriado o gripe en este paciente durante tres temporadas de gripe cuando se iniciaba el tratamiento ante signos precoces de la enfermedad. Cada tratamiento eliminaba por completo la enfermedad desde el primer día y evitaba su progresión. Los únicos síntomas detectados fueron cansancio durante 1-2 días, pero los síntomas no impidieron que el paciente fuera a trabajar. No se detectaron reacciones adversas durante ninguna de las 16 pautas terapéuticas. No se produjo ninguna reacción adversa ni durante ni después de los tratamientos.

[0293] El paciente permitió que la gripe progresara en cuatro ocasiones diferentes hasta un desarrollo completo de la enfermedad como se describió anteriormente. En el 3^{er} y 4^o día, cuando los síntomas de la gripe estaban completamente desarrollados, se administró la composición cianogénica. Durante los 2 primeros días, la dosis de medicamento fue 200 mg 3 veces al día, los días 3-5 se administraron 200 mg 2 veces al día y los días 6-7 100 mg 2 veces al día. Los síntomas de la gripe se resolvieron por completo en 1-3 días después del inicio del tratamiento sin ningún otro medicamento.

[0294] La clasificación de los síntomas clínicos, como la cuantificación del tiempo de estornudo, la secreción nasal o la clasificación del estado general, es muy difícil después de administrar la composición cianogénica, ya que la mejora es muy rápida. En algunos casos, solo ha tardado 2-3 horas en resolver 90 % de los síntomas clínicos existentes. Por tanto, no ha habido síntomas que tabular. El tiempo de terapia generalmente necesitaba continuar durante aproximadamente siete días. En caso de interrupción temprana de la terapia, los síntomas de la gripe tienden a reaparecer 2-3 días después del último tratamiento.

[0295] El resfriado común y la gripe son causados por una infección vírica del tracto respiratorio y pueden ser causados por más de 200 tipos diferentes de virus. Los virus más comunes implicados en la enfermedad son los rinovirus, pero también son comunes los virus paragripales, adenovirus, picornavirus, coronavirus, virus sincitiales respiratorios humanos, metapneumovirus, virus de la gripe A, B o C. La bibliografía científica actual está de acuerdo en que no hay medicamentos ni fitoterapias que hayan demostrado concluyentemente acortar la duración de la infección. La razón de esta incapacidad para curar la enfermedad radica en la multiplicidad de causas y, a menudo, en la infección mixta por diferentes virus al mismo tiempo. Normalmente, los medicamentos antivíricos solo tratan ciertos virus y son ineficaces para otros tipos. Los medicamentos inventivos actuales no son específicos para un cierto virus, sino que son eficaces contra un espectro muy amplio de virus. Por tanto, se puede tratar satisfactoriamente

cualquiera de los agentes causales de la enfermedad.

Ejemplo 26. Tratamiento de infección vírica respiratoria humana en ocho voluntarios adultos usando una composición cianogénica

5 **[0296]** El medicamento inventivo fue tomado por vía oral por ocho voluntarios adultos, de sexo mixto, de 22-75 años de edad, en Budapest, Hungría. El protocolo de tratamiento fue 3-5 mg/kg de peso corporal 2 veces al día durante 7 días. El tratamiento se inició 1-2 días después de la aparición de síntomas de la gripe. El resultado fue una recuperación completa en un plazo de 1-2 días en función de la intensidad de los síntomas en el momento del inicio
10 del tratamiento inventivo. No se notificaron efectos secundarios asociados al tratamiento. Los ocho voluntarios solicitaron composiciones cianogénicas adicionales debido a la eficacia que experimentaron con el tratamiento.

Ejemplo 27. Tratamiento de una infección vaginal recurrente por levadura *Candida albicans* con una composición cianogénica

15 **[0297]** Una mujer voluntaria de 35 años de edad y 57 kg de peso corporal con infección vaginal recurrente frecuente por *Candida albicans* fue diagnosticada y tratada por su ginecólogo a lo largo de un periodo de 15 años. La frecuencia de recurrencia fue 2-3 brotes cada año durante los últimos 15 años. El ginecólogo administró por primera vez lotrimazol (cápsula oral y crema de la marca CANESTEN™) durante 5-7 días con una buena respuesta
20 sintomática. Sin embargo, 3-6 meses después, la infección volvía a aparecer. También se intentó el lavado con clorhexidina para prevenir la recurrencia, pero sin efecto.

[0298] En ausencia de una terapia eficaz para prevenir el brote, la voluntaria se administró una composición cianogénica en una dosis de 200 mg dos veces al día por vía oral durante 5 días con una resolución completa de los
25 síntomas clínicos. No se ha detectado ningún brote durante al menos tres años. No se usó ningún otro tratamiento, ya que no había habido recurrencia.

Ejemplo 28. Tratamiento de *Herpes simplex labialis* usando una composición cianogénica

30 **[0299]** Una voluntaria de 38 años de edad y 54 kg padecía brotes recurrentes de herpes labial desde los 18 años. Los brotes se producían aproximadamente cada dos años y estaban asociados a estados inmunodeprimidos como estrés, infección de las vías respiratorias superiores simultánea y ciclos menstruales. Los brotes se prolongaban aproximadamente 7-9 días y no se había producido ninguna remisión espontánea de un brote.

35 **[0300]** Los brotes siempre seguían una progresión predecible e incluían una sensación de hormigueo, enrojecimiento e hinchazón de un área de aproximadamente 5 mm en el lado superior derecho medio del labio y, 2-4 días después de la aparición, las ampollas parecían convertirse en una costra que perduraba aproximadamente 5 días. El único medicamento que podía alterar ligeramente este curso era Zovirax crema (aciclovir), si el tratamiento comenzaba al primer signo de un brote. Ningún otro medicamento tuvo ningún efecto sobre el alivio de los síntomas.
40 Con el tratamiento de Zovirax, el tamaño del envase alveolado era menor (aproximadamente 4 mm de diámetro) y la duración del brote era inferior (hasta aproximadamente 5 días).

[0301] La composición cianogénica se usó para ver si podía obtener mejores resultados en el tratamiento de un nuevo brote. Los medicamentos de la composición cianogénica tópica y oral se aplicaron simultáneamente, sin
45 ningún otro medicamento. El medicamento tópico incluía una composición cianogénica de concentración de 6 % en base de pomada neutra aplicada 3 veces al día aplicada en el punto del brote sobre los labios y la composición cianogénica oral se tomaba en una dosis de 200 mg como monodosis.

[0302] Resultado del tratamiento: resolución de todos los síntomas, ausencia de progresión de la infección por
50 herpes en 2 días y ausencia de brotes latentes después de interrumpir el tratamiento.

[0303] Dos perros se presentaron con meningoencefalitis por infección por el virus del moquillo neurológico (paramixovirus). Los dos fueron tratados independientemente, pero se presentan juntos, ya que tenían antecedentes casi idénticos.
55

[0304] Los perros tenían 8-10 meses de edad y fueron adoptados de un refugio y no tenían antecedentes de vacunación. Una anamnesis reveló una enfermedad respiratoria leve 3-4 semanas antes de los síntomas de desarrollar fasciculaciones musculares temporales, fasciculaciones musculares en las patas, hipersensibilidad al tacto y al ruido, y convulsiones breves de 15-20 segundos una o dos veces al día. Los síntomas se desarrollaron a lo largo de una
60 semana con una intensidad creciente. Los títulos de IgG e IgM contra el moquillo fueron altamente positivos. La ausencia de una vacunación reciente dio como resultado un diagnóstico de moquillo canino neurológico.

[0305] La composición cianogénica se administró en una dosis de una inyección de 15 mg/kg de peso corporal dos veces al día durante la primera semana y 15 mg/kg de peso corporal una vez al día durante la segunda semana.
65 Este tratamiento resolvió por completo los síntomas clínicos en un perro y aproximadamente 80 % de los síntomas en

el otro perro. El único síntoma residual fue una leve fasciculación muscular en las patas y los hombros en un perro. Sin embargo, el perro podía caminar normalmente después del tratamiento, mientras que caminaba con dificultad antes del tratamiento.

- 5 **[0306]** El agente causal del moquillo I es de naturaleza muy similar a la infección por el virus del sarampión humano, virológica y clínicamente. Esto sugiere que las composiciones cianogénicas pueden ser útiles para tratar el sarampión humano, que puede causar encefalitis en niños y adultos con mortalidad alta.

Ejemplo 30. Tratamiento de otitis por *Malassezia pachydermatis* en perros con una composición cianogénica

10

[0307] Un *cocker spaniel* de cinco años de edad fue diagnosticado con una infección ótica por *Malassezia pachydermatis* en base a una evaluación microscópica de portaobjetos teñidos y una exploración física. El perro presentaba una infección ótica recurrente con prurito importante y producción de cera marrón, así como un fuerte olor y enrojecimiento en ambos oídos.

15

[0308] El perro se trató usando una composición cianogénica. El tratamiento consistió en 3-5 gotas de una solución acuosa al 5 % de la composición cianogénica aplicada en cada oído dos veces al día. El tratamiento se continuó durante 2 semanas.

20 **[0309]**

Los síntomas clínicos de enrojecimiento por prurito del oído remitieron significativamente al 3^{er} día de tratamiento y todos los síntomas clínicos se resolvieron para el día 6 de la terapia. Una revisión realizada a los dos meses confirmó el efecto duradero de la terapia.

Ejemplo 31. Tratamiento de infección por *Trichophyton* de los pies en seres humanos (pie de atleta) usando una composición cianogénica

25

[0310] Un joven nadador con una infección fúngica con descamación y prurito intenso en los pies se presentó voluntario para el tratamiento. La infección era más grave entre los dedos de los pies, con alguna fisura y piel roja e inflamada. El tratamiento incluyó 7 % de una composición cianogénica en base de pomada neutra con DMSO.

30

Aproximadamente 30 minutos después del primer tratamiento, el prurito se detuvo por completo. El tratamiento continuó dos veces al día durante cinco días, en los que la descamación, el enrojecimiento y el prurito se resolvieron por completo. No se observaron efectos secundarios ni durante ni después del tratamiento.

Ejemplo 32. Tratamiento de un perro con hepatitis crónica, pancreatitis y gastroenteritis hemorrágica aguda usando una composición cianogénica

35

[0311] Un denominador común en los casos tratados satisfactoriamente comentados en estos ejemplos es la presencia de inflamación en el cuerpo. La inflamación en el cuerpo es causada por el sistema inmunitario innato como respuesta a microorganismos invasores. La inflamación no es una reacción específica a un microorganismo específico, sino más bien una respuesta general y uniforme del cuerpo del animal y el ser humano cuando es desafiado por agentes patógenos como bacterias, virus, hongos, parásitos y protozoos. Una composición cianogénica puesta en contacto con el área inflamada en, o sobre, el cuerpo se activa enzimáticamente y se convierte en un agente terapéutico local liberando cianuro en una cantidad moderada que destruye al patógeno. Sin desear ceñirnos a la teoría, se propone que esta es la razón del amplio espectro y la viabilidad uniforme, independientemente del género de los patógenos, y esta es la razón de la toxicidad extremadamente baja.

45

[0312] Para explicar los límites de toxicidad de la composición cianogénica, se comparó con sustancias conocidas.

50

- Sal de mesa DL50 (dosis letal en 50 % de los receptores) 3000 mg/kg
- Cafeína DL50 150-200 mg/kg
- Aspirina DL50 200-1200 mg/kg

[0313] Se ensayó una composición cianogénica por vía oral y mediante inyección en una dosis de 5000 mg/kg de peso corporal. No se detectó ningún signo clínico de toxicidad. Por lo tanto, la composición se consideró GRAS (generalmente reconocida como segura) y se ensayó en ratones.

55

[0314] Los animales también se sometieron a ensayos en la autopsia y se hicieron estudios histológicos del hígado, riñón, cerebro, músculo y tejido pancreático. Estos órganos no presentaron ningún cambio patológico, ni microscópica ni macroscópicamente, después de que los animales recibieran una dosis grande de la composición cianogénica.

60

[0315] Un gato con colangiohepatitis crónica se presentó con ictericia, había dejado de comer y estaba muy aletargado. El análisis de sangre confirmó niveles elevados de enzimas hepáticas, pero ausencia de elevación de los niveles de glóbulos blancos.

65

[0316] Se inició una pauta terapéutica con composición cianogénica. Después de 2-3 días de 3X tratamiento con 10 mg/kg dos veces al día con alimentación forzada y terapia con fluidos, el número de glóbulos blancos aumentó significativamente (a aproximadamente 20-24 mil). El gato empezó a comer solo, la actividad del gato mejoró. La 5 ictericia remitió y los otros síntomas se resolvieron. El tratamiento continuó durante 4-6 días. No se informó de ineficacia del tratamiento, al contrario que con la terapia antibiótica convencional.

Ejemplo 34. Tratamiento de un perro con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y enteritis crónica con una composición cianogénica

[0317] Un perro se presentó con síntomas de pérdida de peso crónica durante los tres meses anteriores. La diarrea líquida 3-6 veces al día fue el problema principal y el síntoma clínico.

[0318] El perro se trató con 5 mg/kg dos veces al día de una composición cianogénica durante 10 días. La 15 diarrea se detuvo y el perro aumentó de peso.

Ejemplo 35. Tratamiento de un gato con glomerulonefritis crónica con una composición cianogénica

[0319] La glomerulonefritis crónica es una enfermedad común en gatos mayores. Los síntomas incluyen 20 anorexia, anemia, pérdida de peso, micción frecuente y sed. El análisis de sangre revela un BUN (nitrógeno ureico en sangre) de 80-180, creatinina 4-7, el fósforo a menudo es elevado y no hay elevación en el número de glóbulos blancos.

[0320] Un gato con síntomas de glomerulonefritis crónica se trató con una inyección i.v. o s.c. de 10 mg/kg de 25 dosis de composición cianogénica dos veces al día durante 2-5 días. Este tratamiento normalmente aumenta el número de glóbulos blancos, principalmente de neutrófilos, a 18-22 mil. El tratamiento con la composición cianogénica redujo el nivel de BUN aproximadamente el doble de rápido que la terapia con fluidos y la terapia con antibióticos por sí solas. Los gatos tratados con la composición cianogénica comenzaron a comer después de dos días y fueron enviados a casa después de 3-5 días de tratamiento. Una evaluación de seguimiento reveló que el nivel de BUN 30 mejoraba significativamente a aproximadamente 30-50 en función del nivel inicial.

Ejemplo 36. Un complejo supramolecular de composición de glucósido cianogénico-tiosulfato es resistente a la hidrólisis/degradación por enzimas bacterianas y a la liberación de cianuro tóxico

[0321] El uso de la administración de tiosulfato de sodio para tratar a víctimas de exposición al cianuro y la 35 consiguiente toxicidad del cianuro son bien conocidos en el campo médico. Se administran volúmenes grandes de inyección intravenosa de tiosulfato de sodio en una dosis de 250 mg/kg de peso corporal a un paciente que padece toxicidad clínica por cianuro. El mecanismo implicado en la bioinactivación del cianuro endógeno es una transulfuración enzimática por una enzima rodanasa a tiocianato, que es relativamente no tóxico.

[0322] Las composiciones cianogénicas de la invención, por el contrario, evitan liberar cianuro libre y su 40 posterior bioinactivación. Los glucósidos cianogénicos se degradan y liberan cianuro cuando se mezclan con una enzima beta-glucosidasa bacteriana para volverse tóxicos. Las bacterias intestinales, por ejemplo, pueden producir una enzima beta-glucosidasa que causa la liberación de cianuro libre o, en una infección bacteriana fuerte, como la 45 septicemia, se puede producir liberación de cianuro dentro del cuerpo del paciente. De hecho, una dosis letal para el 50 % de los receptores (DL50) de amigdalina oral es 400-900 mg /kg según la bibliografía científica.

[0323] Por el contrario, la formación de complejos supramoleculares de los compuestos de glucósidos cianogénicos con tiosulfato de sodio según la invención evita esta posible toxicosis. Esto se ilustró en un estudio 50 toxicológico controlado en el que 5000 mg/kg no causaron acontecimientos de toxicidad en ratones después de la administración indistintamente oral o por inyección.

[0324] La formación de complejos supramoleculares fue ensayada para determinar la capacidad del nuevo 55 complejo para resistir la degradación enzimática y la liberación posterior de cianuro *in vitro* por enzimas bacterianas.

[0325] Se realizó un ensayo *in vitro* para diferenciar esta toxicidad extremadamente baja de un mecanismo de 60 bioinactivación del cuerpo de la ausencia de liberación de cianuro.

[0326] El ensayo se realizó en:

1. Un glucósido cianogénico no complejoado y
2. Un glucósido cianogénico complejoado con tiosulfato en un tubo de ensayo independiente incubado con una mezcla de cultivo de bacterias intestinales normalizado

[0327] Se midió la formación de cianuro libre.

Procedimiento de ensayo:

[0328] Primer ensayo: se prepararon tres tubos de ensayo independientes, cada uno con: 5 ml de glucósido cianogénico (200 mg/5 ml de concentración) y se incubaron con 13 mil millones de bacterias vivas en cultivo durante 12 horas a una temperatura de 35 °C. Después de 12 horas, la mezcla se centrifugó y la alícuota superior se ensayó para determinar la concentración de cianuro libre.

[0329] Segundo ensayo: se prepararon tres tubos de ensayo independientes, cada uno con: 5 ml de tiosulfato de sodio incubado con un complejo de glucósido cianogénico. La concentración del glucósido cianogénico fue 100 mg/ml y la concentración del tiosulfato sódico fue 25 mg/ml. El glucósido cianogénico y el tiosulfato de sodio se mezclaron y se incubaron a 40 °C durante 12 horas antes de usarlos en el ensayo. Este periodo de incubación fue tiempo suficiente para que se formara el complejo supramolecular. A partir de esta solución, se mezclaron 2 cc con 3 cc de agua estéril y se incubaron con 13 mil millones de bacterias vivas durante 12 horas a una temperatura de 35 °C. Después de 12 horas, la mezcla se centrifugó y la alícuota superior se ensayó para determinar el cianuro libre. El cultivo bacteriano contiene 13 mil millones de bacterias vivas tales como: *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *L. salivarius*, *E. faecium*, *S. thermophilus*, *B. longum*, *B. breve*.

[0330] El ensayo de determinación de cianuro se realizó con un ensayo colorimétrico con la sensibilidad de 0,01-0,20 mg/litro de cianuro libre, con incrementos de -0,00, -0,01, -0,02, -0,03, -0,05, -0,07, -0,10, -0,12, -0,15, -0,20. Resultado: cianuro del primer ensayo; -0,10, -0,12, -0,10 Cianuro libre del segundo ensayo; -0,00, -0,00, -0,00

Conclusión:

[0331] El resultado del ensayo demuestra claramente que el glucósido cianogénico complejo no presentaba liberación de cianuro libre, mientras que el glucósido cianogénico natural liberaba cianuro libre después de 12 horas de incubación con bacterias. Esto indica que el complejo supramolecular proporciona estabilidad al complejo en presencia de enzima hidrolizante e interfiere con la capacidad de la enzima bacteriana para degradar la molécula.

[0332] Por lo tanto, la toxicidad muy baja es consecuencia de la imposibilidad de liberar de cianuro, más que de la bioinactivación.

[0333] Se debe entender que la descripción anterior está destinada a ilustrar y no a limitar el alcance de la invención, que es definido por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otras realizaciones se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto cianogénico sustancialmente purificado complejoado con tiosulfato de sodio o tiosulfato de potasio, en la que el compuesto cianogénico es un glucósido cianogénico, una cianohidrina, o un cianolípido, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica está sustancialmente exenta de una o más de las enzimas hidrolizantes emulsina, amigdalina liasa, prunasina liasa, hidroxinitrilo liasa y beta-glucosidasa y/o manosidasa.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto cianogénico es 2-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-3-[[[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi]oxan-2-il]oxi]-2-(4-hidroxifenil)acetonitrilo; (2R)-2-fenil-2-[[[(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]metil]oxan-2-il]oxi]acetonitrilo; (2S)-2-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-3-[[[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]oxan-2-il]oxi]-2-fenilacetonitrilo; 2-fenil-2-[[[(3,4,5-trihidroxi-6-[[[(3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]metil]oxan-2-il]oxi]acetonitrilo; (R)-2-fenil-2-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il]oxi]metil]tetrahydro-2H-piran-2-il]oxi]acetonitrilo; (2S)-2-fenil-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-3,4,5-trihidroxi-6-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]metil]oxan-2-il]oxi]acetonitrilo; 2-fenil-2-[[[(3,4,5-trihidroxi-6-[[[(3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il]oxi]metil]tetrahydro-2H-piran-2-il]oxi]acetonitrilo; 2-fenil-2-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-[[[(2R,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]metil]oxan-2-il]oxi]acetonitrilo; o 2-fenil-2-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]acetonitrilo.
4. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa de un animal con necesidad de la misma, que comprende un compuesto cianogénico sustancialmente purificado complejoado con tiosulfato de sodio o tiosulfato de potasio, en la que el compuesto es un glucósido cianogénico, una cianohidrina, o un cianolípido, o una sal, un solvato o un hidrato de los mismos, y en la que el uso comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición al animal.
5. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa de la reivindicación 4, en la que la composición está sustancialmente exenta de una o más de las enzimas hidrolizantes emulsina, amigdalina liasa, prunasina liasa, hidroxinitrilo liasa y beta-glucosidasa y/o manosidasa.
6. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa de la reivindicación 4, en la que el compuesto cianogénico es 2-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-3-[[[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi]oxan-2-il]oxi]-2-(4-hidroxifenil)acetonitrilo; (2R)-2-fenil-2-[[[(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]metil]oxan-2-il]oxi]acetonitrilo; (2S)-2-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-3-[[[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]oxan-2-il]oxi]-2-fenilacetonitrilo; 2-fenil-2-[[[(3,4,5-trihidroxi-6-[[[(3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]metil]oxan-2-il]oxi]acetonitrilo; (R)-2-fenil-2-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il]oxi]metil]tetrahydro-2H-piran-2-il]oxi]acetonitrilo; (2S)-2-fenil-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-3,4,5-trihidroxi-6-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]metil]oxan-2-il]oxi]acetonitrilo; 2-fenil-2-[[[(3,4,5-trihidroxi-6-[[[(3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il]oxi]metil]tetrahydro-2H-piran-2-il]oxi]acetonitrilo; 2-fenil-2-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-[[[(2R,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]metil]oxan-2-il]oxi]acetonitrilo; o 2-fenil-2-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oxi]acetonitrilo.
7. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa de la reivindicación 4, en la que la enfermedad infecciosa es causada por una o más bacterias, uno o más virus, uno o más protozoos, uno o más hongos, uno o más parásitos o una combinación de los mismos.
8. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa de la reivindicación 7, en la que la una o más bacterias comprenden cada una independientemente una o más bacterias resistentes a los antibióticos, o en la que el uno o más virus comprenden cada uno independientemente uno o más virus de ARN patógenos, uno o

más virus de ADN patógenos o una combinación de los mismos.

9. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa de la reivindicación 4, en la que el compuesto cianogénico se formula como una sal hidrosoluble o liposoluble.

5

10. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa de la reivindicación 4, en la que el compuesto cianogénico está presente en uno o más extractos vegetales purificados farmacéuticamente aceptables.

10 11. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa de la reivindicación 4, en la que el animal es un pez o un mamífero, opcionalmente, en la que el mamífero es un mamífero domesticado o un ser humano, opcionalmente, en la que el mamífero domesticado es un caballo, una vaca, una cabra, un cerdo, un perro, un gato, un conejo.

15

12. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un mamífero, que comprende un compuesto cianogénico sustancialmente purificado complejoado con tiosulfato de sodio o tiosulfato de potasio, en la que el compuesto es un glucósido cianogénico, una cianohidrina o un cianolípido, o una sal, un solvato o un hidrato de los mismos, en la que el tratamiento comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica al mamífero.

20

13. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio de la reivindicación 12, en la que el trastorno inflamatorio es un trastorno inflamatorio crónico y/o en la que el trastorno inflamatorio es enfermedad inflamatoria intestinal, estomatitis, prostatitis, hepatitis, pancreatitis, cistitis, bronquitis, nefropatía o mastitis.

25

14. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio de la reivindicación 12, en la que el mamífero es un caballo, una vaca, un cerdo, una oveja, un perro, un gato o un ser humano.

30 15. La composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio de la reivindicación 12, en la que el glucósido cianogénico es

2-(((2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-3-(((2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-metiloxan-2-il)oxi)oxan-2-il)oxi)-2-(4-hidroxifenil)acetonitrilo;

(2R)-2-fenil-2-(((3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il)oxi)metil)oxan-2-il)oxi)acetonitrilo;

35

(2S)-2-(((2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)-3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il)oxi)oxan-2-il)oxi)-2-fenilacetonitrilo;

2-fenil-2-(((3,4,5-trihidroxi-6-(((3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il)oxi)metil)oxan-2-il)oxi)acetonitrilo;

(R)-2-fenil-2-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)acetonitrilo;

40

(2S)-2-fenil-2-(((2S,3S,4R,5R)-3,4,5-trihidroxi-6-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il)oxi)metil)oxan-2-il)oxi)acetonitrilo;

2-fenil-2-(((3,4,5-trihidroxi-6-(((3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)acetonitrilo;

45

2-fenil-2-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(((2R,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il)oxi)metil)oxan-2-il)oxi)acetonitrilo; o

2-fenil-2-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il)oxi)acetonitrilo.