



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102016012517-0 A2

(22) Data do Depósito: 01/06/2016

(43) Data da Publicação: 29/05/2018



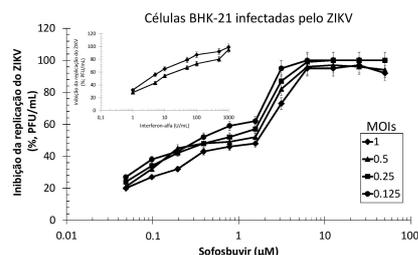
(54) **Título:** COMPOSTO ANTIVIRAL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, USO DO COMPOSTO E MÉTODO DE TRATAMENTO

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/7072; A61K 31/7056; A61P 31/14

(73) **Titular(es):** CARLOS MEDICIS MOREL, CONSÓRCIO BMK

(72) **Inventor(es):** THIAGO MORENO LOPES E SOUZA; NUBIA BOECHAT ANDRADE; PATRICIA TORRES BOZZA; CAROLINA DE QUEIROZ SACRAMENTO; FERNANDO AUGUSTO BOZZA; RITA MARIA RIBEIRO NOGUEIRA; ANA MARIA BISPO DE FILIPPIS; NATÁLIA FINTELMAN RODRIGUES; LUCAS VILLAS BÔAS HOELZ; GABRIELLE RODRIGUES DE MELO; KARIN BRÜNING; JAIME ALBERTO RABI NALLAR; SERGIO JOSE FRANGIONI

(57) **Resumo:** A presente invenção refere-se a compostos antivirais selecionados do grupo de análogos de nucleosídeos/nucleotídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente de RNA, ou seus sais, solvatos, derivados ou pró-drogas, ou mesmo combinações dos ditos compostos, para o tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por vírus Zika (ZIKV) e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV. A presente invenção também se refere à composição farmacêutica antiviral que contém os compostos da invenção, bem como ao uso dos compostos e método para o tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por vírus Zika (ZIKV), de indivíduo infectado por ZIKV ou potencialmente exposto ao ZIKV.



**“COMPOSTO ANTIVIRAL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL,
USO DO COMPOSTO E MÉTODO DE TRATAMENTO”**

CAMPO DA INVENÇÃO

- 1 A presente invenção refere-se a compostos antivirais selecionados do grupo de análogos de nucleosídeos/nucleotídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente de RNA para o tratamento profilático, curativo, mitigador da infecção por vírus Zika (ZIKV) e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV, a composição farmacêutica antiviral que contém os compostos da invenção, bem como ao uso dos compostos e composições, e método para o tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por ZIKV, de indivíduo infectado por ZIKV ou potencialmente exposto ao ZIKV.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

- 2 O vírus Zika (ZIKV) tem demonstrado grande potencial para surtos e, alguns especialistas têm apontado para a possibilidade de uma pandemia. Entretanto, há pouca informação acerca do vírus e sua interação com o hospedeiro. A relação do vírus com o seu hospedeiro foi negligenciada ao se considerar, ao longo de várias décadas desde o seu descobrimento, que a infecção não geraria grave patologia no hospedeiro. É fato que a circulação do ZIKV tem provocado graves quadros de morbidade, como má-formações congênicas e a síndrome de Guillain-Barré (GBS).
- 3 O ZIKV foi originalmente identificado em macacos sentinela, em 1947, na floresta Zika em Uganda. Depois de episódios ocasionais de infecção em humanos na década de 50, surtos da doença somente foram registrados em 2007 nos Estados Federados da Micronésia e, em 2013, na Polinésia Francesa. Análises computacionais sugerem que ZIKV pode ter sido introduzido no Brasil já em 2013 (Musso, D. & Gubler, D. J. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev* **29**, 487-524, doi:10.1128/CMR.00072-15, 2016; DICK, G. W.,

KITCHEN, S. F. & HADDOW, A. J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **46**, 509-520, 1952; Faria, N. R. *et al.* Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science* **352**, 345-349, 2016).

4 Em 2015, observou-se uma grande epidemia de infecção por ZIKV em todo o território brasileiro e, atualmente, pode-se observar a presença do vírus Zika em praticamente todos os países do continente americano. Embora os índices epidemiológicos de infecção por vírus Zika no Brasil possam ter sido subestimados – em face dos recursos limitados para avaliação de pacientes em ambientes de difícil acesso e com sérias restrições sócio-econômicas, há consenso na estimativa de mais de 4 milhões de indivíduos infectados. Conseqüentemente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a infecção ZIKV como uma emergência de saúde pública de preocupação internacional (Solomon, T., Baylis, M. & Brown, D. Zika virus and neurological disease-approaches to the unknown. *Lancet Infect Dis* **16**, 402-404, 2016; Organization, W.-W. H. *Zika virus and complications*, <<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/en/>>, 2016).

5 Diferentemente da expectativa da comunidade científica, que esperava que a infecção pelo ZIKV se apresentasse de maneira auto-limitada, pode-se observar o aumento dramático, em mais de 30 vezes em alguns estados, no número de casos de recém-nascidos com microcefalia no Brasil. A demonstração clínica e laboratorial da associação entre o ZIKV e os casos de microcefalia em recém-nascidos no Brasil, trouxe grande repercussão, reforçando o posicionamento da OMS ao declarar a infecção por ZIKV como uma emergência de saúde pública de preocupação internacional (Calvet, G. *et al.* Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*, 2016; Rasmussen, S. A., Jamieson, D. J., Honein, M. A. & Petersen, L. R. Zika Virus and Birth

Defects - Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med*, 2016; Driggers, R. W. *et al.* Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med*, 2016; Brasil, P. *et al.* Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med*, 2016).

6 O impacto da circulação do ZIKV no Brasil é representativo do que pode acontecer em outros países tropicais em desenvolvimento. A falta de saneamento básico adequado e o incorreto manejo do lixo urbano fornecem condições adequadas para propagação dos vetores, inclusive do mosquito vetor do ZIKV, do gênero *Aedes*. Além disso, em face da falta de imunidade prévia da população para o vírus, sua propagação não foi contingenciada. Estas condições possibilitam que o vírus seja largamente transmitido, resultando em um grande número de pessoas infectadas ao mesmo tempo, causando graves consequências para a gestão da saúde pública.

7 Até 2015, não se havia descrito a ocorrência de casos de microcefalia como um risco consequente da infecção por zika. A grande epidemia na população brasileira indicou a vulnerabilidade de determinados grupos com maior risco de alguns sintomas de maior gravidade da infecção (BRASIL, P. *et al.* Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. *PLoS Neglected Tropical Diseases* (Online), v. 10, p. e0004636, 2016). Após ser anunciada pelo Ministério da Saúde brasileiro, a associação dos casos de microcefalia em recém-nascidos nascidos de mães que durante a gestação apresentaram sintomas compatíveis com a infecção por vírus Zika, a questão tem sido discutida pela comunidade científica (Ministério da Saúde, disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21014-ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>; 2016).

- 8 O ZIKV tem sido isolado em diversos países e a associação da infecção pelo vírus com a microcefalia em recém-natos e outras complicações neurológicas constitui uma emergência de Saúde Pública de impacto para todo o mundo. Esforços para prevenir a dispersão do vírus e coordenar uma resposta à infecção em seus diversos níveis de severidade pode se apresentar como uma possibilidade de diminuir o impacto sobre a saúde pública. E, desta forma, a busca por drogas que possam eficientemente combater o ZIKV se torna de grande importância.
- 9 O ZIKV pertence ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, sendo filogeneticamente mais próximo aos vírus da dengue (DENV) e febre amarela (YFV). O gênero ainda inclui o vírus da febre do Oeste do Nilo (WNV), vírus da encefalite transmitido por carrapatos, da encefalite japonesa, da encefalite de Saint Louis, vírus Powassan, vírus da doença da floresta de Kyasanur. Ainda o ponto de vista da relevância clínica, dentro da família *Flaviviridae*, encontramos outro agente importante, o vírus da hepatite C. Contudo, devido a diferenças genômicas e relacionadas a patogênese entre o HCV e os membros do gênero *Flavivirus*, o *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) categoriza do HCV dentro de outro gênero, chamado *Hepacivirus*.
- 10 Atualmente, não há terapia clínica aprovada disponível para o tratamento de infecções associadas a *Flavivirus* (Lim et al., 2013. Ten years of dengue drug discovery: progress and prospects. *Antivir. Res.*, 100, pp. 500–519). Neste sentido, estratégias para mitigar morbidades associadas ao ZIKV são urgentes, tal como tratamento por antivirais.
- 11 Recentemente, grandes esforços têm sido realizados para a apresentação de drogas contra o vírus da dengue. E, em face da proximidade filogenética do vírus da dengue com o ZIKV, o conhecimento alcançado para DENV poderia ser razoavelmente testado para ZIKV. Entretanto, muito cuidado deve ser considerado ao se extrapolar os resultados alcançados para dengue,

para a descoberta de antivirais com atividade para ZIKV. Isto se dá por conta de a biologia dos dois vírus ser bastante diferente. O conhecimento da biologia da doença é crucial para o desenvolvimento da terapêutica apropriada para qualquer patógeno.

12 Nesse sentido, é importante o conhecimento sobre o tropismo do ZIKV para os sítios anatômicos onde é replicado nos indivíduos infectados durante o curso da doença, guiando a seleção de antivirais de inibição em relação a sua distribuição durante o tratamento. O início dos sintomas, a presença diagnóstica e a duração da viremia nos pacientes também devem ser considerados por determinar a “janela terapêutica”.

13 Idealmente, para prevenir os efeitos no sistema nervoso central, um inibidor ideal deveria apresentar propriedades farmacológicas de penetração no tecido do cérebro do indivíduo em níveis satisfatórios para impedir a replicação viral e seus efeitos citopáticos. De igual forma, para prevenir a microcefalia de fetos em mulheres grávidas infectadas por ZIKV, um inibidor ideal deveria transpassar a barreira transplacentária e, ainda, penetrar no tecido nervoso do feto. Paralelamente, o inibidor ideal também deve prover uma capacidade de inibição da replicação viral nos demais órgãos, restringindo a viremia e, eventualmente, diminuindo a radicalidade dos efeitos da infecção. Por conta da população de mulheres grávidas ser o maior alvo para a terapia contra ZIKV, este se apresenta o maior desafio para o desenvolvimento clínico. O desenvolvimento da droga ideal também deve considerar ser utilizável tanto para terapias curativas quanto profiláticas, especialmente para viajantes para regiões endêmicas, indivíduos em ambientes com pessoas infectadas ou da mesma família, e à população em geral durante uma epidemia.

14 Um grande esforço tem sido feito no sentido de melhor compreendermos as características biológicas do ZIKV, embora muitas perguntas ainda existam. Sabe-se que o ZIKV, assim como os outros Flavivírus, apresenta genoma de

aproximadamente 10.800 nucleotídeos. Este genoma é constituído por RNA de fita simples e polaridade positiva. Ou seja, quando o ZIKV entra na célula, o seu genoma atua como um RNA mensageiro celular e a maquinaria celular não consegue discriminar entre o genoma viral e um RNA celular (Kuno, G., Chang, G. J., Tsuchiya, K. R., Karabatsos, N. & Cropp, C. B. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J Virol* **72**, 73-83, 1998).

15 O RNA viral é traduzido no retículo endoplasmático rugoso, codificando uma poliproteína de aproximadamente 3.400 aminoácidos. A região de codificação desta poliproteína está flanqueada por extremidades não codificantes, chamadas de 5' e 3' UTR. A ciclização do genoma viral através do pareamento entre as regiões 5' e 3' UTR é fundamental para a replicação do genoma viral. A poliproteína viral é clivada por ação de serina-proteases virais e celulares, levando à liberação das proteínas estruturais C, M e E, que formarão o capsídeo, matriz e proteína da superfície do envelope, respectivamente. Durante a replicação viral, ainda são produzidas as proteínas não estruturais, numeradas sequencialmente de 1 a 5 (NS1 a NS5). Dentre estas, a NS5 apresenta a atividade RNA polimerase, responsável por catalisar a replicação do genoma viral. As proteínas estruturais e o RNA genômico brotam através da membrana plasmática, formando o virion maduro. O virion maduro apresenta aproximadamente 40 nanômetros de diâmetro.

16 O ZIKV, assim como o vírus da dengue, o vírus da febre do Oeste do Nilo, o vírus Mayaro e o vírus chikungunya é transmitido por artrópodes, sendo categorizado como Arbovírus. O ZIKV é transmitido por mosquitos do gênero *Aedes*. A hiperendemicidade da espécie *Aedes aegypti* no Brasil, bem como o perfil hematofágico das fêmeas desta espécie, certamente contribuiu para o alastramento do ZIKV. Embora já tenha sido detectado em laboratório que mosquitos do gênero *Culex* podem abrigar o ZIKV em suas glândulas salivares, sugerindo sua competência vetorial, ainda não existem registros do ZIKV em

Culex no meio ambiente (Musso, D. & Gubler, D. J. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev* **29**, 487-524, doi:10.1128/CMR.00072-15 (2016).

- 17 Um importante aspecto que distingue o ZIKV de outros arbovírus é a possibilidade de transmissão sexual. Essa evidência se configura a partir do registro de casos em diversos países. Destacando-se os trabalhos norte-americanos e franceses que tem demonstrado a transmissão do ZIKV por contato sexual, independentemente de vetor.
- 18 Do ponto de vista epidemiológico, temos globalmente e também no Brasil a circulação de três principais arbovírus: DENV, CHIKV e ZIKV, com baixos índices de cocirculação destas viroses. A principal característica clínica da infecção pelo ZIKV é a presença de exantema súbito, de origem craniocaudal. Enquanto que os vírus da dengue e do chikungunya causam febre alta, acima de 38 °C, o ZIKV provoca febre baixa ou inexistente.
- 19 A dengue causa uma marcante trombocitopenia, enquanto não se observa esta característica para a infecção pelo ZIKV. O CHIKV causa uma importante artralgia, principalmente em membros inferiores, que acompanha o início dos sintomas. No caso da infecção por ZIKV, a artralgia é mais tardia, de mãos e membros superiores, com início mais comumente após o desaparecimento do exantema. O ZIKV pode ser encontrado em fluidos biológicos de diferentes compartimentos anatômicos, como sangue, saliva, urina, sêmen, líquido amniótico e líquor.
- 20 No que tange os casos mais severos de morbidade associado à infecção pelo ZIKV, as más-formações congênitas e a síndrome de Guillain-Barré, estão relacionados à detecção do vírus no líquido amniótico e líquor, respectivamente. Os fatores virais ou do hospedeiro relacionados aos mecanismos de translocação do vírus para regiões anatômicas associadas as mais graves morbidades ainda não são conhecidos.

- 21 De fato, gestantes com exantema induzido por ZIKV, principalmente no primeiro trimestre de gestação, tem chance de apresentar transmissão vertical do vírus. Estimativas em torno de 2 a 5% são propostas para a incidência de má-formação congênita associada ao ZIKV. Um dos principais distúrbios congênitos associados ao ZIKV é a microcefalia. Em gestantes com diagnóstico positivo de ZIKV, observam-se microcalcificações no cérebro fetal logo nas semanas seguintes pós-exantema. Mesmo com a cessação da viremia no sangue da gestante, é possível a detecção do vírus no líquido amniótico por inúmeras semanas até o parto. O protocolo de manejo de gestantes do Ministério da Saúde prevê a coleta de soro de sangue de cordão umbilical durante o parto de mães com diagnóstico positivo para ZIKV. Com aproximadamente 25 a 27 semanas de gestação, já é possível o estabelecimento do diagnóstico de microcefalia por imagem.
- 22 Diversos agentes de natureza viral e hiperimunogênica podem disparar quadros de síndrome de Guillain-Barré. Em geral, herpesvírus e vacinas podem provocar a síndrome de Guillain-Barré em uma parcela da população. Curiosamente, os agentes etiológicos mais associados à síndrome provocam o quadro tardiamente. Diferentemente, no caso da infecção por ZIKV, a síndrome de Guillain-Barré tem sido observada ainda durante a fase aguda da infecção, sugerindo que o ZIKV *per se* pode infectar células do sistema nervoso ou do “H” medular, provocando quadros de comprometimento locomotor, mais uma particularidade da infecção pelo ZIKV.
- 23 O uso de drogas antivirais clinicamente aprovadas, tais como interferons (IFNs), ribavirina e favipiravir, conhecidamente com amplo espectro de atividade contra uma grande gama de vírus geneticamente diferentes, não se mostra uma alternativa viável por conta das peculiaridades da infecção pelo ZIKV. O tratamento contra ZIKV deve levar em conta que o vírus causa significativa morbidade no desenvolvimento fetal. Assim, a seleção de drogas

deve considerar se as drogas alvo de pesquisa são seguras para gestantes. As drogas antivirais de amplo espectro mencionadas acima, neste parágrafo, são abortivas, como é o caso do interferon, ou teratogênicas, como a ribavirina e favipiravir.

24 A necessidade de drogas antivirais clinicamente aprovadas, entretanto, sem evidência de efeitos colaterais nocivos para modelos animais ou mulheres durante a gestação restringe sobremaneira a gama de compostos disponíveis para estudos *in vitro* de atividade contra o vírus.

25 Considerando, portanto, todas as diferenças e particularidades do ZIKV em relação aos vírus hoje conhecidos, conforme acima exposto, tornam-se evidentes as dificuldades de aplicação imediata dos conhecimentos a respeito de um vírus a outro. Assim, não se pode prever, com expectativa razoável de sucesso, que o tratamento efetivo para um vírus poderá ser útil ao tratamento de condição diversa associada a outro vírus.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

26 A presente invenção se refere a composto antiviral selecionado do grupo de análogos de nucleosídeos/nucleotídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente de RNA, ou seus derivados, sais, solvatos ou pró-drogas, ou mesmo combinações dos ditos compostos, para o tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por vírus Zika (ZIKV) e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV.

27 Outra realização da presente invenção se refere a uma composição farmacêutica antiviral que compreende: (i) uma quantidade eficazmente antiviral de um ou mais compostos antivirais da invenção, ou seus derivados, sais, solvatos ou pró-drogas, ou mesmo combinações dos ditos compostos, para o tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por ZIKV e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV; e (ii)

excipiente(s) farmacologicamente aceitável e compatível com o ingrediente ativo.

28 Ainda, a presente invenção se refere a usos do composto e da composição da invenção para a fabricação de um medicamento antiviral para: (i) inibir a ação da RNA polimerase dependente de RNA do ZIKV; e (ii) para tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por ZIKV e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV.

29 Também é uma realização da presente invenção o método para o tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por ZIKV, de indivíduo infectado por ZIKV ou potencialmente exposto ao ZIKV, em que é tratado com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos antivirais da invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

30 **Figura 1** – Atividade antiviral dos compostos sofosbuvir e alfa interferon contra ZIKV. Células de rim de *hamster* BHK-21 (1A) e células de neuroblastoma humano SH-Sy5y (1B) foram infectadas com diferentes proporções de ZIKV por células (indicadas pela MOI) e expostas à ação de várias concentrações de sofosbuvir e alfa interferon. Os dados representam médias \pm SEM de três experimentos independentes.

31 **Figura 2** – Atividade citopática de ZIKV sobre monocamadas de células BHK-21 infectadas a 37 °C por 5 dias, fixadas e coradas com cristal violeta.

32 **Figura 2A.** Aumento de 40 x, apresentando uma unidade formadora de placa (PFU).

33 **Figura 2B.** Aumento de 100 x, apresentando efeito citopático (CPE) induzido pela infecção pelo ZIKV (indicados por setas vermelhas).

34 **Figura 3** – Atividade dos compostos antivirais sofosbuvir, ribavirina e azidotimidina sobre a atividade enzimática da RNA polimerase RNA dependente do ZIKV usando o RNA viral como modelo e UTP marcado como

marcador. Os dados representam médias \pm SEM de três experimentos independentes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

35 A presente invenção refere-se a compostos antivirais selecionados do grupo de análogos de nucleosídeos/nucleotídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente de RNA, ou seus derivados, sais, solvatos ou pró-drogas, ou mesmo combinações dos ditos compostos, para o tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por vírus Zika (ZIKV) e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV.

36 Tais compostos antivirais podem ser selecionados particularmente entre análogos de nucleosídeos ou entre análogos de nucleotídeos, que atuam como potentes inibidores da replicação viral RNA dependente.

37 No estado da técnica, é aceito que o termo “análogo” se refere preferencialmente a compostos nos quais um ou mais átomos ou grupos de átomos tenham sido substituídos por um ou mais átomos ou grupos de átomos diferentes. Assim, a expressão “análogos de nucleosídeos/nucleotídeos” se refere a nucleosídeos/nucleotídeos nos quais um ou mais átomos ou grupos de átomos tenham sido substituídos por um ou mais átomos ou grupos de átomos diferentes daqueles normalmente encontrados em nucleosídeos/nucleotídeos.

38 No estado da técnica, é aceito que o termo “derivado” se refere preferencialmente a compostos que derivam de outros similares por meio de reações químicas, ou a compostos que se originam a partir um composto inicial semelhante.

39 No presente pedido, o termo “análogo” compreende e inclui as definições do termo “análogo”, bem como do termo “derivado”, conforme acima apontadas.

- 40 A expressão “nucleosídeos/nucleotídeos”, conforme utilizada no presente pedido, se refere a nucleosídeos e/ou a nucleotídeos, bem como a conversão ou derivação de uma forma em outra, encontrados de maneira isolada ou simultânea.
- 41 A expressão “RNA polimerase viral”, conforme utilizada no presente pedido, se refere a todas as enzimas RNA polimerases virais, preferencialmente às RNA polimerases virais NS1 a NS5, incluindo NS5A e NS5B, preferencialmente NS5B.
- 42 É de notório conhecimento a premente necessidade de medicamentos para o tratamento da infecção pelo ZIKV. Atualmente, não há qualquer tipo de terapia clínica antiviral aprovada específica para o combate do ZIKV. Recentemente, grandes esforços têm sido realizados para o entendimento da biologia desta nova doença, assim como para estabelecimento de modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* para busca e seleção de alvos virais potenciais e drogas eficazes.
- 43 A prática de se utilizar conhecimentos já no estado da técnica requer atenção e cuidado, pois o tratamento de uma doença não se resume somente à informação genética do patógeno, mas também às informações atinentes à relação patógeno-hospedeiro. Esta premissa se torna mais contundente em uma infecção viral, pois o patógeno depende quase que estritamente do sistema celular do hospedeiro, gerando grandes interferências não observadas em sistemas *in silico*. Assim não se pressupõe que uma droga bioativa contra um determinado vírus filogeneticamente próximo ao ZIKV, consiga inibir sua a replicação, como é visto para outras drogas. Por exemplo, tanto o vírus influenza A e B pertencem à família *Orthomyxoviridae*; no entanto, as adamantanas (inibidoras da proteína M2 do influenza) somente inibem os vírus influenza A.

44 Surpreendentemente, revelou-se pela presente invenção que os compostos antivirais análogos de nucleosídeos/nucleotídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente de RNA apresentaram efeitos, em níveis não esperados, de inibição da replicação viral do ZIKV.

45 Particularmente, os compostos antivirais análogos de nucleosídeos/nucleotídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente de RNA atuam como inibidores da replicação viral RNA dependente do ZIKV e são úteis para o tratamento, prevenção e mitigação da infecção causada pelo ZIKV e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV.

46 A presente invenção mais particularmente se refere a compostos antivirais análogos de nucleosídeos/nucleotídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente de RNA que atuam como inibidores específicos da polimerase NS5 do ZIKV, uma RNA polimerase RNA dependente.

47 Os compostos antivirais análogos de nucleosídeos/nucleotídeos com atividade antiviral sobre as polimerases virais estão largamente descritos na literatura para diversos vírus, tais como, Herpes, influenza, RSV, coronavírus, astrovírus, HCV, HIV, HTLV, Ebola.

48 Mais preferencialmente, o composto antiviral da presente invenção pode ser, por exemplo, o sofosbuvir ou a ribavirina.

49 A capacidade dos compostos análogos de nucleosídeos/nucleotídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente de RNA de inibir a replicação do ZIKV pode ser demonstrada por qualquer ensaio capaz de medir ou demonstrar a diminuição da replicação ou citotoxicidade do ZIKV sobre culturas de células. Adicionalmente, a capacidade dos compostos análogos de nucleosídeos/nucleotídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente de RNA de inibir a replicação do RNA viral pode ser demonstrada por qualquer ensaio capaz de medir ou demonstrar a diminuição da atividade RNA polimerase viral dependente de RNA de ZIKV.

50 A invenção também apresenta composições farmacêuticas contendo (i) uma quantidade eficaz de um ou mais compostos antivirais análogos de nucleosídeos/nucleotídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente de RNA, ou seus sais, solvatos, derivados ou pró-drogas de tais compostos, e (ii) excipiente(s) farmacêuticamente aceitável e compatível com o ingrediente ativo, para o tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por ZIKV e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV.

51 Mais especificamente, a presente invenção se refere à composição farmacêutica tendo o sofosbuvir como composto antiviral para inibição da replicação viral do ZIKV. Ainda, a presente invenção se refere à composição farmacêutica tendo a ribavirina como composto antiviral para inibição da replicação viral do ZIKV.

52 A presente composição pode compreender de 1 a 1000mg dos compostos antivirais, preferencialmente de 1 a 500mg. Mais preferencialmente 10mg, 15mg, 25mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 250mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg ou 800mg.

53 As composições da presente invenção podem compreender combinações de um composto descrito nesta invenção e um ou mais agentes terapêuticos ou profiláticos adicionais. Neste caso, o composto pode estar presente em proporções de cerca de 10 a 100% da dosagem normalmente administrada em um regime de monoterapia.

54 Os agentes terapêuticos ou profiláticos adicionais combinados incluem, mas não se limitam a, interferon, interferon-pegilado, ribavirina, aciclovir, cidofovir, docosanol, famciclovir, foscarnet, fomivirisen, ganciclovir, idoxuridina, peciclovir, trifluridine, valaciclovir, vidarabina, amantadinas, oseltamivir, zanamivir, peramivir, imiquimod, lamivudina, zidovudina, didanosina, stavudina, zalcitabina, abacavir, nevirapina, enfavirez, delavirdina, saquinavir, indinavir,

ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, daclastavir, cloroquina, quercetina, vaniprevir, boceprevir, sofosbuvir, paritaprevir, telaprevir, favipiravir, palivizumab, ombitasvir, beclabuvir, dasabuvir, outros inibidores de polimerases virais, outros inibidores de RNA polimerase dependente de RNA, outros inibidores de NS5 polimerase de flavivírus, inibidores de outros alvos no ciclo de replicação do ZIKV, que incluem porém não são limitados a agentes anti-helicases, NS2/3, -protease NS3, não-análogos de nucleosídeos/nucleotídeos, anticorpos monoclonais ou policlonais contra as proteínas E, M e C.

55 Os agentes terapêuticos adicionais podem ser combinados com os compostos desta invenção para serem dispensados em uma única forma de dosagem ou em uma múltipla dosagem.

56 Em outro aspecto, a composição farmacêutica da presente invenção compreende adicionalmente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais agentes imunomoduladores como agente antiviral contra ZIKV. Exemplos de agentes imunomoduladores adicionais incluem, porém não são limitados a alfa, beta, gama interferons e forma peguilada destes, glicocorticoides e corticoides.

57 A presente composição pode conter ainda substâncias inativas como corantes, dispersantes, edulcorantes, emolientes, antioxidantes, conservantes, estabilizadores de pH, flavorizantes, entre outros, e suas misturas.

58 Ademais, a composição da presente invenção poderá ser apresentada na forma sólida preferencialmente como comprimido, tablete ou cápsula e na líquida preferencialmente como suspensão, solução ou xarope.

59 A presente composição pode ser administrada a crianças, adultos, gestantes e indivíduos com manifestações neurológicas, infectados por ZIKV ou potencialmente expostos ao ZIKV, por via oral ou sistêmica.

60 A invenção ainda compreende o uso dos compostos antivirais análogos de nucleosídeos/nucleotídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente

de RNA, seus derivados, ou sais, solvatos, ou pró-drogas de tais compostos, ou das composições da presente invenção, para a fabricação de medicamento para tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por ZIKV e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV.

61 Também aqui é revelado o uso dos compostos antivirais e das composições farmacêuticas antivirais da presente invenção para a fabricação de medicamento para inibir a ação da RNA polimerase dependente de RNA do ZIKV.

62 Dito medicamento pode compreender adicionalmente um ou mais compostos antivirais ou imunomoduladores para tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por ZIKV e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV. Ainda, tal medicamento pode compreender de 1 a 1000mg do composto antiviral, preferencialmente de 1 a 500mg. Mais preferencialmente 10mg, 15mg, 25mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 250mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg ou 800mg.

63 O composto antiviral da presente invenção pode ser utilizado no tratamento profilático, curativo ou mitigador de indivíduos infectados ao mesmo tempo por ZIKV e outros agentes virais.

64 Particularmente, o uso dos compostos/composições da invenção para a fabricação de medicamento para tratar de forma profilática, curativa ou mitigadora a infecção associada com o ZIKV e para tratar indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV é direcionado a gestantes e indivíduos com manifestações neurológicas mais agressivas da infecção, tal como síndrome Guillain-Barré.

65 Mais especificamente, a presente invenção compreende o uso do composto sofosbuvir para a fabricação de medicamento para tratar de forma profilática, curativa ou mitigadora a infecção associada com o ZIKV, de indivíduo infectado por ZIKV ou potencialmente exposto ao ZIKV.

66 Mais especificamente, a presente invenção compreende o uso do composto ribavirina para a fabricação de medicamento para tratar de forma profilática, curativa ou mitigadora a infecção associada com o ZIKV, de indivíduo infectado por ZIKV ou potencialmente exposto ao ZIKV.

67 Ainda, os compostos/composições da invenção são utilizados para tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por ZIKV e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV e para inibir a ação da RNA polimerase dependente de RNA do ZIKV.

68 A invenção ainda compreende método de tratamento profilático, curativo e mitigador de indivíduos acometidos por infecção por ZIKV ou potencialmente expostos ao ZIKV, ao prover a tais pacientes uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais compostos análogos de nucleosídeos/nucleotídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente de RNA, ou seus derivados, sais, solvatos ou pró-drogas de tais compostos, ou suas composições farmacêuticamente aceitáveis, para tratar de forma profilática, curativa ou mitigadora a infecção associada com o ZIKV, indivíduo infectado por ZIKV ou potencialmente exposto ao ZIKV.

69 Particularmente, a invenção compreende método de tratamento, de acordo com a invenção ora apresentada, para tratar de forma profilática, curativa ou mitigadora a infecção associada com o ZIKV, indivíduo infectado por ZIKV ou potencialmente exposto ao ZIKV, gestantes, crianças, adultos e em indivíduos com manifestações neurológicas mais agressivas da infecção, tal como, síndrome Guillain-Barré.

70 Mais especificamente, a presente invenção compreende método de tratamento utilizando o composto sofosbuvir para tratar de forma profilática, curativa ou mitigadora a infecção associada com o ZIKV, indivíduo infectado por ZIKV ou potencialmente exposto ao ZIKV, principalmente gestantes e indivíduos com manifestações neurológicas mais agressivas da infecção.

- 71 Mais especificamente, a presente invenção compreende método de tratamento utilizando o composto ribavirina para tratar de forma profilática, curativa ou mitigadora a infecção associada com o ZIKV, indivíduo infectado por ZIKV ou potencialmente exposto ao ZIKV
- 72 Ainda, a presente invenção compreende um método de tratamento profilático, curativo ou mitigador de um indivíduo infectado por ZIKV ou potencialmente exposto ao ZIKV, que compreende administrar ao indivíduo uma combinação do dito composto de acordo com a presente invenção e um ou mais compostos antivirais e/ou imunomoduladores.
- 73 Os métodos de tratamento da presente invenção podem ser administrados oralmente ou sistemicamente nos indivíduos infectados ou potencialmente expostos ao ZIKV.
- 74 Para a administração oral, a composição da presente invenção pode ser formulada em formas de dosagem unitária tais como xarope, cápsulas, tabletes ou comprimidos, cada qual contendo uma quantidade pré-determinada do ingrediente ativo, variando de cerca de 1 a cerca de 1000mg, preferencialmente de 1 a 500mg, mais preferencialmente 10mg, 15mg, 25mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 250mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg ou 800mg, em excipientes farmacologicamente aceitáveis.
- 75 Para a administração sistêmica, a composição da presente invenção pode ser administrada por injeção intravenosa, subcutânea ou intramuscular. Para administração por injeção são preferidas composições com os compostos na solução em um excipiente aquoso estéril, que pode da mesma forma conter outros solutos tais como tampões ou preservativos, bem como quantidades suficientes de sais farmacologicamente aceitáveis ou de glicose para preparo da solução isotônica.

- 76 Veículos ou excipientes adequados que podem ser empregados para as composições supracitadas são descritos em textos farmacêuticos, por exemplo, em Remington's, The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005 ou em Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drugs Delivery Systems, 9th edition, 2011.
- 77 A dosagem do composto irá variar a partir da forma de administração e do ingrediente ativo selecionado. Em geral, o composto descrito nesta invenção é administrado em uma concentração que permita resultados antivirais eficazes, contudo, evitando qualquer efeito colateral indesejado ou prejudicial.
- 78 Para administração oral, o composto descrito nesta invenção pode ser administrado na faixa de cerca de 0,01 a cerca de 1000mg por quilograma de peso corporal por dia, preferencialmente de 0,03 a 600mg, mais preferencialmente de 0,05 a 400mg.
- 79 Ainda como faixa preferida pode ser citada de cerca de 0,05 a cerca de 100mg por quilograma por dia. Para administração sistêmica, o composto descrito nesta invenção pode ser administrado em uma dosagem de cerca de 0,01 a cerca de 100mg por quilograma de peso corporal por dia, contudo, atenção deverá ser tomada para as peculiaridades individuais de cada paciente. Em um modelo desejável, a dosagem poderá estar na faixa de cerca de 0,05mg a cerca de 50mg por quilograma de peso corporal por dia, conforme as peculiaridades individuais de cada paciente.
- 80 A composição farmacêutica antiviral da presente invenção pode ser utilizada no tratamento curativo ou mitigador de indivíduos infectados ao mesmo tempo por ZIKV e outros agentes virais.
- 81 A presente invenção é descrita detalhadamente através dos exemplos apresentados abaixo. É necessário frisar que a invenção não está limitada a esses exemplos, mas que também inclui variações e modificações dentro dos limites nos quais pode ser desenvolvida.

EXEMPLOS**EXEMPLO 1**

82 A cepa viral utilizada foi isolada de uma amostra de soro de paciente com diagnóstico positivo para o ZIKV, na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. A amostra foi encaminhada e diagnosticada como positiva pelo Laboratório de Referência para Flavivírus, na Fundação Oswaldo Cruz.

83 A cepa viral foi originalmente isolada em cultura de células C6/36. Passagens em cultura de células foram realizadas pela inoculação em cultura de células C6/36 por 1 h a 26 °C. Em seguida, os vírus não adsorvidos foram retirados a partir de lavagens com solução salina tamponada fosfatada. As células permaneceram em incubação por 9 dias. Após este período, as células foram rompidas por congelamento e descongelamento, formando um lisado. Em seguida, o lisado foi centrifugados a 1.500 x g a 4 °C por 20 minutos para remoção dos *debris* celulares (restos de células de rompidas). A solução resultante foi submetida a um gradiente de sacarose para purificação da cepa viral.

84 O gradiente foi feito em tubos de ultracentrífuga com capacidade de 40 mL em solução salina tamponada fosfatada sem Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺ (pH 7.4). Os tubos permaneceram inertes por 2 h a temperatura ambiente. Em seguida, 20 mL da solução contendo os vírus foi adicionada ao tubo de gradiente de sacarose e centrifugados a 10.000 rpm por 4 h a 4 °C em uma ultracentrífuga rotor SW28 (Beckman). Frações do gradiente foram coletadas e ensaiadas para aferição do quantitativo de proteínas totais e para o ensaio de hemaglutinação (HA) viral com hemácias de peru.

85 As frações entre 50 e 20% de sacarose apresentaram atividade de hemaglutinação ≥ 16 UHA/50 μ L e, portanto, agrupadas e dialisadas contra solução salina tamponada fosfatada sem Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺ (pH 7,4) contendo

sacarose a 10%, durante aproximadamente 8 h. O material dialisado foi submetido a filtração por membrana de 0,22- μm para sua esterilização.

86 A titulação das soluções contendo vírus foi realizada por técnica de ensaio de placa em células de rim de *hamster* BHK-21 e estocadas a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

EXEMPLO 2

87 Dois diferentes tipos celulares foram testados com relação à citotoxicidade dos compostos testados. O ensaio de citotoxicidade foi realizado a partir de monocamadas com 10^4 células de rim de *hamster* BHK-21 ou com 5×10^4 de células de neuroblastoma SH-Sy5y, em microplacas de 96 orifícios. As monocamadas foram tratadas com várias concentrações de sofosbuvir ou ribavirina por 5 dias. Em seguida, XTT (2,3-Bis-(2-Methoxy-4-Nitro-5-Sulfophenyl)-2H-Tetrazolium-5-Carboxanilide), a 5 mg/ml, foi adicionado ao meio de cultura celular na presença de 0,01% de PMS (N-methyl-dibenzopirazina methyl sulfate), por 4 h a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Em seguida, as placas foram lidas em espectrofotômetro a 492 nm e 620 nm⁴. A concentração de 50% de citotoxicidade (CC₅₀) foi calculada por análise regressiva não linear a partir das curvas de dose-resposta.

88 Os compostos sofosbuvir e ribavirina demonstraram citotoxicidade dependente do tipo celular, como pode ser visto na Tabela 1.

Tabela 1. Citotoxicidade de compostos sobre linhagens celulares

Parâmetro farmacológico	CC₅₀ (μM)	
	BHK-21	SH-Sy5Y
Composto/Célula		
Sofosbuvir	360 \pm 43	421 \pm 34
Ribavirina	177 \pm 22	300 \pm 21

89 A ribavirina produziu maior citotoxicidade nas duas linhagens celulares testadas quando comparada com sofosbuvir. Em relação ao sofosbuvir, este composto se apresentou menos tóxico para a linhagem celular SH-Sy5Y de neuroblastoma em relação à linhagem celular BHK-21.

EXEMPLO 3

90 Ensaio de formação de placa em cultura de células permitiu observar quais os efeitos citopáticos da replicação viral sobre a cultura de células. Monocamadas de células BHK-21, em placas com 6 orifícios, foram expostas a diferentes diluições do sobrenadante produzido pelo ensaio de redução de rendimento, por 1 h a 37 °C. Em seguida, as células foram lavadas em solução salina tamponada fosfatada e mantidas em DMEM contendo 1% de soro fetal bovino e 3% de carboximetilcelulose. Após 5 dias a 37 °C, as monocamadas de células foram fixadas com 10% de formaldeído em solução salina tamponada fosfatada e coradas com solução de 0,1% de cristal violeta em metanol a 70%. Os títulos de vírus foram calculados pelo número de unidades formadoras de placas (PFU).

91 O ZIKV foi capaz de produzir efeito citopático (CPE) visíveis nas monocamadas das linhagens celulares, com nítida capacidade de formação de placas (PFU) no tapete celular, como pode ser visto na Figura 1.

EXEMPLO 4

92 A atividade dos compostos sobre a produção de partículas virais foi verificada a partir de células infectadas pelo ZIKV. Monocamadas com 10^4 células de BHK-21 ou com 5×10^4 células de SH-Sy5y, em microplacas de 96 orifícios, foram infectadas com ZIKV, em diferentes multiplicidades de infecção (MOI), por 1h a 37 °C. MOI remete a proporção entre o título infeccioso e o número de células. As células foram lavadas em solução salina tamponada

fosfatada a fim de remover vírus não adsorvidos. Diferentes concentrações de sofosbuvir e ribavirina foram adicionadas ao meio de cultura (MEM), suplementado com soro fetal bovino a 1% e adicionado às monocamadas de célula. Interferon alfa foi utilizado como controle positivo.

93 Após 24 h, as células foram lisadas, e os *debris* celulares foram retirados por centrifugação. O quantitativo de vírus foi determinado a partir de sua titulação e mensurado por unidades formadoras de placa por mililitro (PFU/mL). A análise por regressão não linear das curvas de dose-resposta foi utilizada para calcular a atividade inibitória dos compostos sobre a capacidade de induzir a formação de PFU em cultura de células por ZIKV (EC₅₀).

94 Os resultados são apresentados na Tabela 2. Em relação ao controle positivo, o interferon alfa demonstrou a capacidade de inibir a atividade viral do ZIKV. Em relação aos compostos sofosbuvir e ribavirina, ambos apresentaram melhores atividades de inibição da atividade viral do ZIKV quando comparados ao controle positivo. Especificamente no que se refere ao composto sofosbuvir, este apresenta melhor capacidade inibitória da atividade do ZIKV, em ambas as linhagens utilizadas e nos diferentes parâmetros de MOI utilizados, chegando a ser quase três vezes mais potente que a ribavirina.

95 A capacidade de inibição dos compostos também se mostrou dose dependente, como pode ser visto na Figura 2.

Tabela 2. Atividade inibitória dos compostos sobre a capacidade do ZIKV em induzir unidades formadoras de placa em cultura de células

Parâmetro				
Farmacológico	EC₅₀ (µM)			
Tipo celular	BHK-21		SH-Sy5Y	
MOI	1.0	0.5	1.0	0.5
Sofosbuvir	1,9 ± 0,2	1,7 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,65 ± 0,08
Ribavirina	5,3 ± 0,8	3,1 ± 0,6	2,9 ± 0,4	1,2 ± 0,2
IFN-alpha	7,3 ± 0,3	2,8 ± 0,3	9,8 ± 1,2	4,9 ± 0,6

EXEMPLO 5

97 A atividade inibitória dos compostos sobre a RNA polimerase RNA dependente do ZIKV foi testada a partir de células BHK-21 infectadas com o vírus. As células foram infectadas com ZIKV a uma MOI de 10 por 24 h, lisadas com tampão contendo 0,25 M de fosfato de potássio (pH 7,5), 10 mM 2-mercaptoetanol (2-ME), 1 mM EDTA, 0,5% Triton X-100, 0,5 mM de PMSF (fenilmetano sulfonilfluoride) e 20% de glicerol, e submetidas a sonicação e centrifugação a 10.000 x g por 10 min a 4 °C. O sobrenadante resultante foi novamente submetido a centrifugação a 100.000 x g por 90 min a 4 °C.

98 O ensaio de inibição de atividade da RNA polimerase RNA dependente foi realizado em uma mistura de reação contendo 50 mM de Hepes (pH 7,3), 0,4 mM de cada ribonucleotídeo (ATP, GTP, CTP, e UTP marcado), 0,4 mM de dithiothreitol, 3 mM de MgCl₂, 500 ng de RNA genômico de ZIKV obtido de células BHK-21 infectadas como descrito acima. A mistura de reação foi incubada por 1h a 30 °C na presença ou ausência dos compostos sofosbuvir trifosfato, ribavirina trifosfato e azidotimidina (AZT) trifosfato. A reação foi

interrompida a partir da adição de EDTA para uma concentração final de 10 mM.

99 O composto azidotimidina (AZT) trifosfato foi utilizado como controle negativo da ação de inibição de RNA polimerase RNA dependente. Extratos de células não infectadas por ZIKV e submetidas ao mesmo processo de extração celular descrito acima foram ensaiadas como controle positivo da atividade de RNA polimerase RNA dependente não relacionada com o ZIKV (resultados designados como mock).

100 O RNA genômico de ZIKV foi obtido a partir do uso do mini kit QIAmp RNA viral (Qiagen), conforme as instruções do fabricante.

101 O UTP marcado representa uma razão equimolar entre UTP biotilado e UTP digoxigenina. A detecção da incorporação de nucleotídeos UTP marcados foi realizada pelo ensaio de proximidade homogênea da luminescência/fluorescência amplificada (ALPHA) por tecnologia ALPHA usando o instrumento de leitura de placa multimodal EnSpire®. Diferentes tipos de controles negativos foram utilizados além dos já anteriormente citados, tal como a mistura de reação sem extrato celular, a mistura de reação sem inibidor, e um controle somente com as microesferas do sistema ALPHA.

102 A análise por regressão não linear das curvas de dose-resposta foi utilizada para calcular a atividade inibitória dos compostos sobre a capacidade da RNA polimerase dependente de RNA (IC_{50}). Os dados representam a média \pm SEM de cinco experimentos independentes.

103 Sofosbuvir trifosfato inibiu a atividade de RNA polimerase dependente de RNA com valores de IC_{50} de $0,38 \pm 0,03 \mu M$. Ribavirina trifosfato e AZT trifosfato, que foram utilizados como controle positivo e negativo, respectivamente, apresentaram valores de IC_{50} de $0,21 \pm 0,06$ e $> 10 \mu M$, respectivamente, conforme Figura 3.

**“COMPOSTO ANTIVIRAL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL,
USO DO COMPOSTO E MÉTODO DE TRATAMENTO”**

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO ANTIVIRAL, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo de análogos de nucleosídeo/nucleotídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente de RNA, ou seus derivados, sais, solvatos ou pró-drogas, ou mesmo combinações dos ditos compostos, para o tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por vírus Zika (ZIKV) e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo de análogos de nucleosídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente de RNA.

3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo de análogos de nucleotídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente de RNA.

4. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser para a inibição da polimerase NS5 do ZIKV.

5. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de o análogo de nucleosídeo/nucleotídeo inibidor de RNA polimerase viral dependente de RNA ser o composto sofosbuvir.

6. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de o análogo de nucleosídeo/nucleotídeo inibidor de RNA polimerase viral dependente de RNA ser o composto ribavirina.

7. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, caracterizada pelo fato de compreender:

i. uma quantidade eficaz de um ou mais compostos antivirais, conforme definidos em uma das reivindicações 1 a 6; e

ii. excipiente(s) farmacêuticamente aceitável e compatível com o ingrediente ativo,

para o tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por ZIKV e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV.

8. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de o composto antiviral ser o sofosbuvir.

9. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, de acordo com uma das reivindicações 7 a 8, caracterizada pelo fato de conter de 1 a 1000mg dos compostos antivirais, preferencialmente de 1 a 500mg, mais preferencialmente 10mg, 15mg, 25mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 250mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg ou 800mg.

10. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, de acordo com uma das reivindicações 7 a 9, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente um ou mais compostos antivirais adicionais.

11. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o composto viral da invenção está presente em proporções de cerca de 10 a 100% da dosagem normalmente administrada em um regime de monoterapia.

12. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, de acordo com uma das reivindicações 10 a 11, caracterizada pelo fato de o um ou mais compostos antivirais adicionais serem selecionado entre interferon, interferon-pegilado, ribavirina, aciclovir, cidofovir, docosanol, famciclovir, foscarnet, fomivirisen, ganciclovir, idoxuridina, peciclovir, trifluridine, valaciclovir, vidarabina, amantadinas, oseltamivir, zanamivir, peramivir, imiquimod, lamivudina, zidovudina, didanosina, stavudina, zalcitabina, abacavir, nevirapina, enfavirez, delavirdina, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, daclastavir, cloroquina, quercetina, vaniprevir, boceprevir, sovaprevir,

paritaprevir, telaprevir, favipiravir, palivizumab, ombitasvir, beclabuvir, dasabuvir, outros inibidores de polimerases virais, outros inibidores de RNA polimerase dependente de RNA, outros inibidores de NS5 polimerase de flavivírus, inibidores de outros alvos no ciclo de replicação do ZIKV, que incluem porém não são limitados a agentes anti-helicases, NS2/3, -protease NS3, não-análogos de nucleosídeos/nucleotídeos, anticorpos monoclonais ou policlonais contra as proteínas E, M e C.

13. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, de acordo com uma das reivindicações 7 a 12, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos imunomoduladores.

14. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de o um ou mais compostos imunomoduladores serem selecionados entre alfa, beta, gama interferons e forma peguiladas destes, glicocorticoides e corticoides.

15. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, de acordo com uma das reivindicações 7 a 14, caracterizada pelo fato de compreender ainda substâncias inativas como corantes, dispersantes, edulcorantes, emolientes, antioxidantes, conservantes, estabilizadores de pH, flavorizantes, entre outros, e suas misturas.

16. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, de acordo com uma das reivindicações 7 a 15, caracterizada pelo fato de ser apresentada na forma sólida ou líquida.

17. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de a forma sólida ser como comprimido, tablete ou cápsula.

18. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de a forma líquida ser como suspensão, solução ou xarope.

19. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, de acordo com uma das reivindicações 7 a 18, caracterizada pelo fato de ser administrada a crianças, adultos, gestantes e indivíduos com manifestações neurológica, infectados por ZIKV ou potencialmente expostos ao ZIKV.

20. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, de acordo com uma das reivindicações 7 a 19, caracterizada pelo fato de ser para administração oral ou sistêmica.

21. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de a administração oral ser por xarope, comprimido, tablete ou cápsulas.

22. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de a administração sistêmica ser intravenosa, subcutânea ou intramuscular.

23. USO DO COMPOSTO, conforme definido em uma das reivindicações 1 a 6, ou da composição, conforme definida em uma das reivindicações 7 a 22, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento antiviral para tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por ZIKV e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV.

24. USO DO COMPOSTO, conforme definido em uma das reivindicações 1 a 6, ou da composição, conforme definida em uma das reivindicações 7 a 22, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento antiviral para inibir a ação da RNA polimerase dependente de RNA do ZIKV.

25. USO DO COMPOSTO ou da composição, de acordo com uma das reivindicações 23 a 24, caracterizado pelo fato de o medicamento conter adicionalmente um ou mais compostos antivirais ou imunomoduladores para tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por ZIKV e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV.

26. USO DO COMPOSTO ou da composição, de acordo com uma das reivindicações 23 a 25, caracterizado pelo fato de o medicamento conter de 1 a 1000mg do composto antiviral conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 6, preferencialmente de 1 a 500mg, mais preferencialmente 10mg, 15mg, 25mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 250mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg ou 800mg.

27. USO DO COMPOSTO ou da composição, de acordo com uma das reivindicações 23 a 26, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento curativo ou mitigador de indivíduos infectados ao mesmo tempo por ZIKV e outros agentes virais.

28. USO DO COMPOSTO ou da composição, de acordo com uma das reivindicações 23 a 27, caracterizado pelo fato de o dito tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por ZIKV e o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV ser direcionado a gestantes ou indivíduos com manifestações neurológicas mais agressivas da infecção.

29. USO DO COMPOSTO ou da composição, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de a manifestação neurológica mais agressiva da infecção ser a síndrome Guillain-Barré.

30. USO DO COMPOSTO ou da composição, de acordo com uma das reivindicações 23 a 29, caracterizado pelo fato de o composto ser o sofosbuvir.

31. USO DO COMPOSTO ou da composição, de acordo com uma das reivindicações 23 a 29, caracterizado pelo fato de o composto ser a ribavirina.

32. USO DO COMPOSTO, conforme definido em uma das reivindicações 1 a 6, ou da composição, conforme definida em uma das reivindicações 7 a 22, caracterizado pelo fato de ser para tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por ZIKV e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV e para inibir a ação da RNA polimerase dependente de RNA do ZIKV.

33. MÉTODO DE TRATAMENTO profilático, curativo ou mitigador de um indivíduo infectado por ZIKV ou potencialmente exposto ao ZIKV, caracterizado pelo fato de administrar a este indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais compostos antivirais, conforme definidos em uma das reivindicações 1 a 6, ou da composição, conforme definida em uma das reivindicações 7 a 22.

34. MÉTODO DE TRATAMENTO, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de o indivíduo infectado ou potencialmente exposto ao ZIKV ser gestante, criança, adulto e indivíduos com manifestações neurológicas.

35. MÉTODO DE TRATAMENTO, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de as manifestações neurológicas serem a síndrome Guillain-Barré.

36. MÉTODO DE TRATAMENTO de um indivíduo infectado por ZIKV, de acordo com uma das reivindicações 32 a 34, caracterizado pelo fato de os indivíduos estarem infectados ao mesmo tempo por ZIKV e outros agentes virais.

37. MÉTODO DE TRATAMENTO, de acordo com uma das reivindicações 32 a 35, caracterizado pelo fato de a administração do composto antiviral ser via oral ou sistêmica.

38. MÉTODO DE TRATAMENTO, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de a administração oral ser por meio de xarope, cápsulas, tabletes ou comprimidos.

39. MÉTODO DE TRATAMENTO, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de a administração sistêmica ser por meio intravenoso, subcutâneo ou intramuscular.

40. MÉTODO DE TRATAMENTO, de acordo com uma das reivindicações 32 a 38, caracterizado pelo fato de administrar a este indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de cerca de 0,01 a cerca de 1000mg por quilograma de peso corporal por dia, do composto conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 6, preferencialmente de 0,03 a 600mg, mais preferencialmente de 0,05 a 400mg.

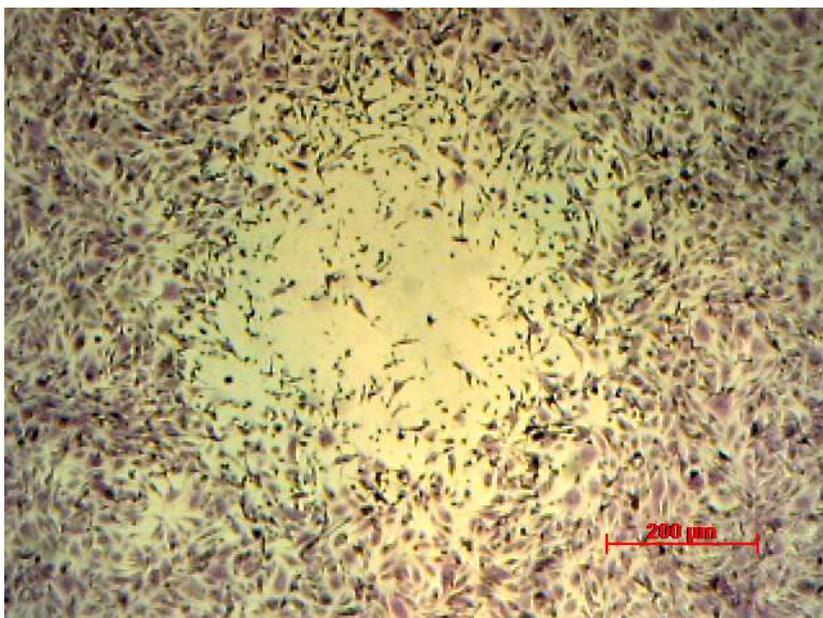
41. MÉTODO DE TRATAMENTO, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de a quantidade terapeuticamente eficaz ser de 0,05 a 100mg por quilograma de peso corporal por dia do composto.

42. MÉTODO DE TRATAMENTO, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de a quantidade terapeuticamente eficaz ser de 0,05 a 50mg por quilograma de peso corporal por dia do composto.

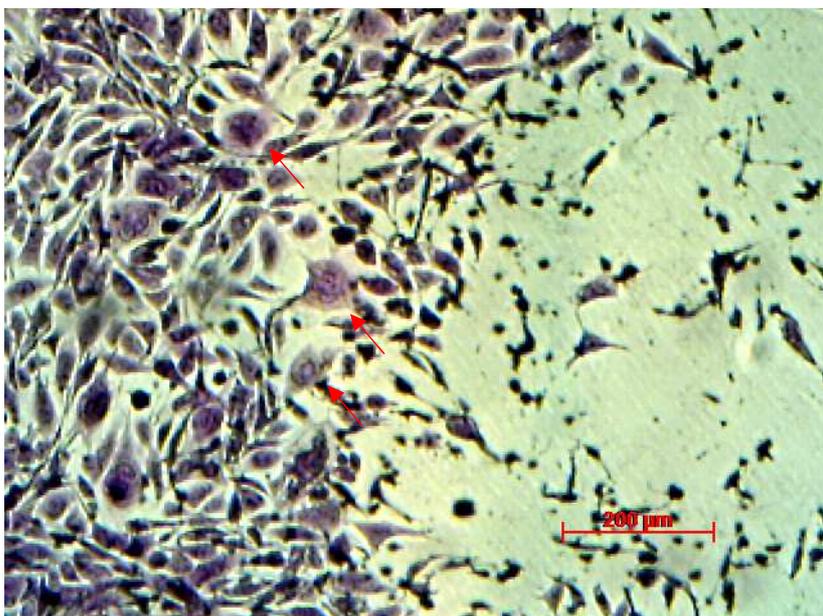
43. MÉTODO DE TRATAMENTO, de acordo com uma das reivindicações 32 a 41, caracterizado por administrar ao indivíduo uma combinação do dito composto, conforme definido em uma das reivindicações 1 a 6, e um ou mais compostos antivirais e/ou imunomoduladores.

FIGURAS

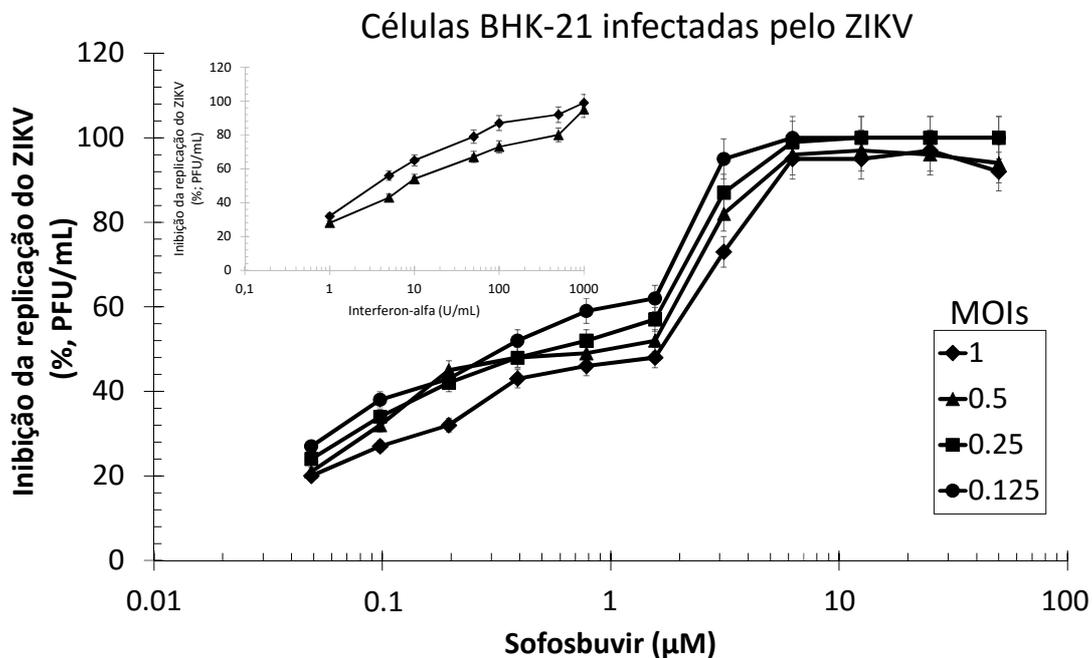
1A



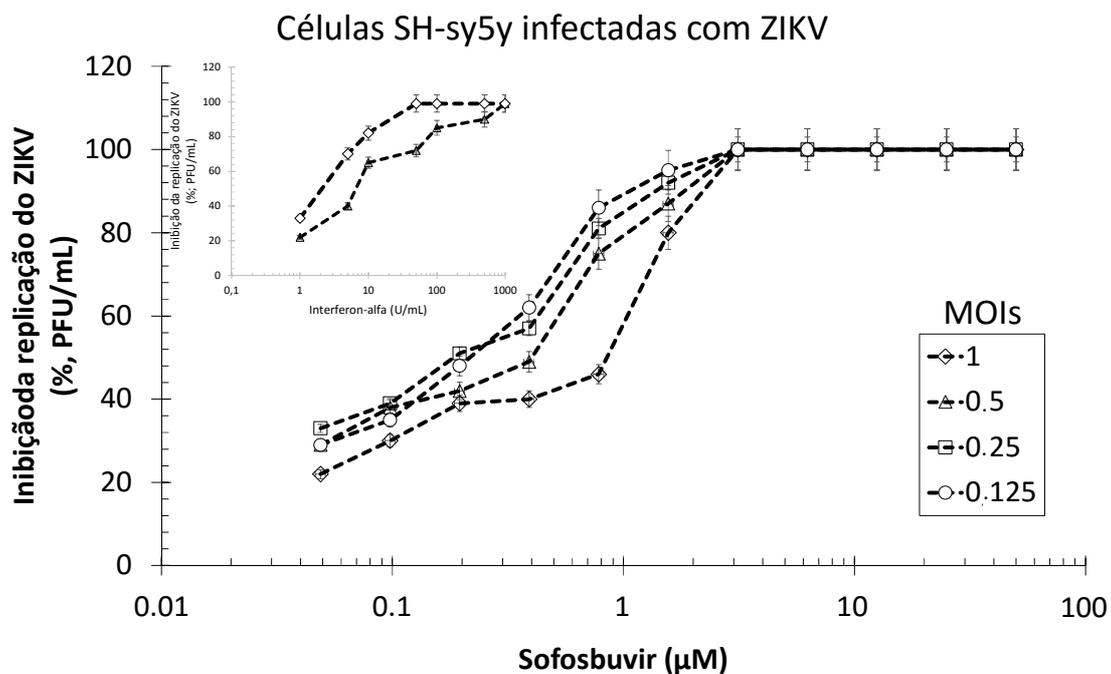
1B



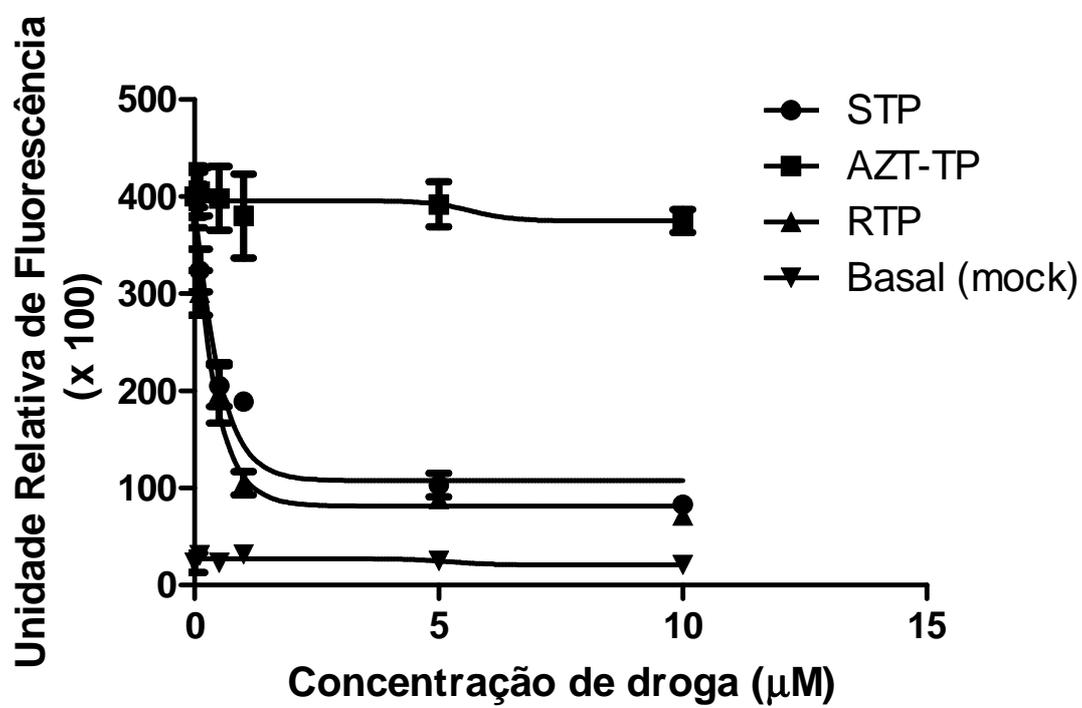
2A



2B



3



Resumo**“COMPOSTO ANTIVIRAL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIVIRAL,
USO DO COMPOSTO E MÉTODO DE TRATAMENTO”**

A presente invenção refere-se a compostos antivirais selecionados do grupo de análogos de nucleosídeos/nucleotídeos inibidores de RNA polimerase viral dependente de RNA, ou seus sais, solvatos, derivados ou pró-drogas, ou mesmo combinações dos ditos compostos, para o tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por vírus Zika (ZIKV) e para o tratamento de indivíduos potencialmente expostos ao ZIKV.

A presente invenção também se refere à composição farmacêutica antiviral que contém os compostos da invenção, bem como ao uso dos compostos e método para o tratamento profilático, curativo ou mitigador da infecção por vírus Zika (ZIKV), de indivíduo infectado por ZIKV ou potencialmente exposto ao ZIKV.