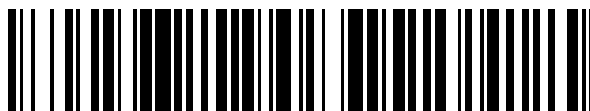


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 690**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/197** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 33/04** (2006.01)  
**A61K 33/24** (2006.01)  
**A61K 33/30** (2006.01)  
**A61K 35/30** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08868549 .0**  
96 Fecha de presentación: **17.12.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2234611**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2010**

54 Título: **Composición para tratar inflamación estéril**

30 Prioridad:  
**28.12.2007 FI 20075971**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.05.2012**

73 Titular/es:  
**OY NEUROFOOD AB  
C/O OY JULIUS TALLBERG AB  
SUOMALAISTENTIE 7  
02270 ESPOO, FI**

72 Inventor/es:  
**TALLBERG, Thomas**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 381 690 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición para tratar inflamación estéril.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un uso de componentes biológicos naturales para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar o prevenir inflamación estéril. Más específicamente, la invención se refiere a un uso de L-aminoácidos arginina (Arg) o lisina (Lys) y leucina (Leu), elementos traza Cr, Sn, Se, Sr, V y W, y ácido fólico para tratar o prevenir inflamación estéril.

Antecedentes de la invención

10 Las alteraciones en la linfopoyesis normal originan diversas enfermedades inflamatorias estériles. Estas dolencias, de frecuente aparición, se presentan en muchas variedades, caracterizadas por graves reacciones tisulares patológicas que afectan a órganos internos y a menudo se manifiestan como enfermedades crónicas. Estas formas de reacciones inflamatorias dañinas, algunas con una incidencia cada vez mayor, se clasifican de acuerdo con sus diversos diagnósticos en: 1] fibromialgia, M79.0/M79.9 (clasificación según la OMS, ICD-10). La incidencia anual en 2006 en Finlandia fue de 2273 casos. 2] enfermedad de Crohn K50.1/K50.9, incidencia anual 2110 casos. 3] reuma M06.0/M06.9/M05.9/M07.0, incidencia 1454 casos por año. 4] psoriasis L40/L40.5/L40.9, incidencia 930 casos por año. Estas enfermedades parecen estar vinculadas a una cierta susceptibilidad genética y al estrés. El tratamiento de estos pacientes suele ser complicado y costoso, y sin embargo no se consiguen de manera regular resultados curativos. Por ejemplo, en la enfermedad de Crohn el tracto intestinal está implicado, y cuando el colon se ve afectado, este hecho aparece como colitis ulcerosa. Cuando algunas de estas enfermedades evolucionan, también 20 pueden afectar a las articulaciones y provocar intenso dolor, con lo que la movilidad de los pacientes queda restringida. Las terapias estándar no han mejorado apreciablemente en los últimos tiempos, y siguen siendo remedios habituales la terapia lumínica, algunas pomadas, cortisona, diferentes medicamentos anti-inflamatorios y, en última instancia, incluso citostáticos. No se ha concebido ninguna medicina natural realmente eficaz. Existe una gran demanda de métodos mejorados para tratar estas diátesis con métodos que sean eficaces, simples, baratos, y desprovistos de efectos secundarios nocivos. 25

Puesto que estas inflamaciones crónicas consumen a veces grandes recursos, se han gastado también esos recursos en la búsqueda de remedios para este grupo de enfermedades. Convencionalmente, estas enfermedades se tratan mediante cirugía, con agentes antiinflamatorios o citostáticos para prevenir la transformación maligna. Los métodos alternativos de tratamiento incluyen (por ejemplo), una modalidad de tratamiento biológico e inmunológico combinado denominada bio-inmunoterapia (Tallberg, Thomas. Development of a Combined Biological and Immunological Cancer Therapy Modality. A review of Bio-Immunotherapy (Desarrollo de una modalidad de terapia del cáncer biológica e inmunológica combinada. Una revisión de la bio-inmunoterapia). J. Austr. Coll. Nutr. & Env. Med. 2003:22, páginas 3 a 21. / Regulation of cancer by therapeutic vaccination and dietary bio-modulation involving organ specific mitochondria (Regulación del cáncer mediante la vacunación terapéutica y bio-modulación dietética con implicación de mitocondrias de órganos específicos), en Int. J. Biotechnology vol. 9, números 3/4, 391-409, 2007). En la bio-inmunoterapia, se administran a estos pacientes componentes biológicos naturales que consisten en una mezcla de aminoácidos y elementos traza, opcionalmente en combinación con lípidos neurogénicos y/o 35 vitaminas. Se han ensayado diversas mezclas de estos ingredientes para diferentes formas de estas diátesis. Las mezclas son administradas preferiblemente como un complemento alimenticio funcional.

40 Breve descripción de la invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende lípidos del SNC neurogénicos, L-aminoácidos arginina (Arg) o lisina (Lys) y leucina (Leu), combinados con elementos traza cromo (Cr), estaño (Sn), selenio (Se), estroncio (Sr), vanadio (V) y tungsteno (W), y con ácido fólico como ingredientes farmacéuticamente activos, para el tratamiento y/o prevención de inflamación estéril, en relación con dolencias seleccionadas del grupo consistente en fibromialgia, enfermedad de Crohn y reuma. 45

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende como únicos ingredientes farmacéuticamente activos:

- a) L-aminoácidos arginina (Arg) o lisina (Lys) y leucina (Leu),
- 50 b) elementos traza cromo (Cr), estaño (Sn), selenio (Se), estroncio (Sr), vanadio (V), tungsteno (W) y manganeso (Mn),
- c) ácido fólico,
- d) lípidos del SNC.

En las reivindicaciones dependientes se exponen algunas realizaciones preferidas de la invención.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica barata y segura. La invención proporciona una composición alternativa para tratar o compensar la deficiencia metabólica causante que constituye la etiología de la inflamación estéril, mediante la administración de componentes biológicos naturales a un paciente que lo necesita.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se basa en el hallazgo inesperado de que durante el tratamiento de pacientes de cáncer con bio-inmunoterapia, se hizo evidente en varios pacientes que sus síntomas inflamatorios dispares se mitigaron de manera apreciable. El efecto positivo parecía ser independiente de la enfermedad cancerosa.

10 La presente invención proporciona un uso de componentes biológicos naturales para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar o prevenir inflamación estéril. La composición farmacéutica es especialmente útil para el tratamiento y/o prevención de inflamación estéril en relación con trastornos tales como fibromialgia, enfermedad de Crohn, reuma.

15 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende componentes biológicos naturales, con inclusión opcional de factores lipídicos del sistema nervioso central (SNC), como ingredientes farmacéuticamente activos, que participan en la restauración de la linfopoyesis normal y por lo tanto son también responsables de la regulación de reacciones inflamatorias en diversos tejidos. Esta composición tiene un efecto curativo y profiláctico sobre estas enfermedades inflamatorias de etiología desconocida. Está dirigida a corregir la deficiencia metabólica compleja causante de esta aberración del sistema inmunitario.

Así, la presente invención se refiere al uso de

- a) L-aminoácidos arginina (Arg) o lisina (Lys) y leucina (Leu),
- 20 b) elementos traza cromo (Cr), estaño ( Sn), selenio (Se), estroncio (Sr), vanadio (V) y tungsteno (W),
- c) ácido fólico,
- d) lípidos del SNC neurogénicos,

para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar o prevenir inflamación estéril. Preferiblemente, la composición farmacéutica puede comprender además zinc (Zn), manganeso (Mn) y/o lípidos del SNC neurogénicos.

25 Cuando se estudió a los pacientes aquejados de estas dolencias y los componentes biológicos del método que habían ingerido los pacientes, se hizo evidente que ciertos aminoácidos, junto con iones metálicos de elementos traza esenciales específicos utilizados en la bio-inmunoterapia que habían recibido eran responsables de un efecto clínico positivo sobre su enfermedad, es decir, la disminución de los síntomas. En los familiares cercanos de estos pacientes de cáncer, que en cuanto a lo demás estaban sanos, pero que también habían sufrido ataques de fibromialgia, artritis reumatoide o enfermedad de Crohn, los mismos componentes dietéticos naturales ingeridos 30 podrían causar un efecto clínico favorable.

Por tanto, se estudió a pacientes no aquejados de cáncer. Gracias a la evaluación de numerosos casos, se han delimitado los componentes activos de la dieta. La ingesta oral prescrita adopta la forma de un suplemento alimentario para estos pacientes, y está basada en una formulación que comprende una combinación de los aminoácidos leucina (Leu) y arginina (Arg) o lisina (Lys). Estos dos aminoácidos se administran en forma de L-aminoácidos. 35

Además de Leu y Arg (como hidrocloreuro a causa del sabor) la composición comprende también, preferiblemente, al menos uno de los elementos traza esenciales seleccionados del grupo consistente en cromo (Cr), estaño (Sn), selenio (Se), estroncio (Sr), vanadio (V), tungsteno (W). Opcionalmente, los elementos traza incluyen también, por ejemplo, manganeso (Mn) y zinc (Zn). Para ser biológicamente activos, los elementos traza deben estar en forma iónica, por lo cual en la práctica se administran en forma de sales. Se prefiere una sal que tenga un sabor neutro, y deben evitarse sales con fuerte o mal sabor. 40

La formulación para el tratamiento o prevención de dichos síndromes inflamatorios comprende además cantidades fisiológicas de ácido fólico.

45 El tratamiento tal como se describe en la presente memoria, utilizado con éxito, se basa en la administración oral de hidrocloreuro de L-arginina y L-leucina, opcionalmente junto con elementos traza esenciales y ácido fólico como ingredientes activos. De acuerdo con una realización preferida de la invención, la composición consiste esencialmente en cuatro grupos de componentes, es decir, aminoácidos, elementos traza, vitaminas y lípidos del sistema nervioso central (SNC). Todos estos componentes se encuentran en la naturaleza y son biológicamente activos, lo que significa que participan en hechos biológicos tales como los procesos metabólicos. Se han obtenido muy buenos resultados clínicos con una composición que comprende L-arginina, L-leucina, sales de Cr, Se, Sn, Sr, V, W, Mn y ácido fólico como únicos ingredientes farmacéuticamente activos. 50

Para conseguir un mejor resultado, en ciertos casos se reemplazó el aminoácido arginina por otro aminoácido básico, en concreto lisina.

La composición utilizada comprende los componentes en cantidades biológica y farmacéuticamente activas, es decir, cantidades suficientes para conseguir el efecto promotor de la salud deseado. Como comprenderá fácilmente un médico, las cantidades variarán dependiendo del individuo y de su estado de salud, así como de otros factores tales como peso, edad, nutrición, estrés, factores ambientales, etc. Los ejemplos de cantidades adecuadas incluyen, pero sin quedar limitadas a éstas, aproximadamente de 2 a 10 g/día, generalmente de 2 a 5 g/día, de cada uno de hidrocloreuro de L-arginina y L-leucina. Los elementos traza se utilizan generalmente en cantidades de 0,5 a 9 mg/día, preferiblemente de 1 a 3 mg/día de cada uno de los iones de elementos traza de Cr, Se, Sn, Sr, V y W. Se puede administrar manganeso (Mn) en dosis de aproximadamente 50 mg/día. El ácido fólico se utiliza en cantidades fisiológicas, pequeñas y bien establecidas, tales como de 1 a 2 mg/día.

Son comunes síntomas de depresión mental en pacientes aquejados de inflamación estéril y en especial las enfermedades inflamatorias antes enumeradas. Se ha demostrado que lípidos del SNC alivian síntomas de depresión mental. También se pueden administrar lípidos del SNC neurogénicos exentos de priones a todos los pacientes aquejados de los trastornos inflamatorios antes enumerados, para prevenir y tratar la depresión mental. También se puede tratar con la composición antes descrita a pacientes aquejados de depresión mental. Estos lípidos vitales se obtienen de un animal que no desarrolle la "enfermedad de las vacas locas". Por lo tanto, los lípidos del SNC se obtienen, por ejemplo, del cerebro de cerdos jóvenes sanos. El tejido cerebral es hervido, congelado y liofilizado, tras de lo cual se extraen los lípidos con éter y alcohol etílico tal como se ha descrito con anterioridad, para obtener una fracción lipídica exenta de priones (Tallberg T. et al., Cancer Immunity. The Effect in Cancer-Immunotherapy of Polymerised Autologous Tumour Tissue and Supportive Measures (Inmunidad del cáncer. El efecto de tejido tumoral autólogo polimerizado y medidas de apoyo sobre la inmunoterapia del cáncer). Scand. J. Lab. Invest. 1979:39; páginas 3 a 33). Neurofood Ltd., Finlandia, adquiere y envasa lípidos neurogénicos. La ingesta diaria recomendada de lípidos del SNC es la equivalente a aproximadamente de 50 a 100 g de cerebro hasta que los síntomas inflamatorios hayan disminuido.

Los ingredientes de la composición de este artículo alimenticio funcional, que incluyen aminoácidos, elementos traza, vitaminas y lípidos del SNC, pueden administrarse como tal, bien sea por separado o bien en diversas combinaciones. Pueden ser adquiridos por separado, por ejemplo en forma de polvo, o bien como polvos listos para el uso, que contienen todos los ingredientes. Tal mezcla en polvo puede estar pre-envasada y puede ser utilizada tal cual o bien como un suplemento de artículos alimenticios convencionales, por ejemplo en el yogur matutino del paciente. Para el consumidor, resulta fácil de ingerir junto con el desayuno o bien como refrigerio entre comidas. Este tratamiento dietético de compensación es comparativamente barato, ya que sólo consta de componentes naturales, que forman el aditivo alimentario activo. Por supuesto, la composición farmacéutica también puede ser elaborada para obtener granulados, cápsulas o comprimidos, que pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables. El producto de lípidos neurogénicos puede ser administrado ya sea simultáneamente con los otros ingredientes o bien por separado en un momento distinto. Una forma preferida es la de mezclar el producto de lípidos neurogénicos con frutas variadas e ingerirlo refrigerado o en forma de helado.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende como únicos ingredientes farmacéuticamente activos:

- a) L-aminoácidos arginina (Arg) o lisina (Lys) y leucina (Leu),
- b) elementos traza cromo (Cr), estaño (Sn), selenio (Se), estroncio (Sr), vanadio (V) y tungsteno (W), y manganeso (Mn),
- c) ácido fólico,
- d) lípidos del SNC neurogénicos.

La composición farmacéutica puede comprender además los aminoácidos serina (Ser) e isoleucina (Ile).

También se divulga una composición para uso en el tratamiento o prevención de inflamación estéril mediante la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad farmacéuticamente activa de

- a) L-aminoácidos arginina (Arg) o lisina (Lys) y leucina (Leu),
- b) elementos traza cromo (Cr), estaño (Sn), selenio (Se), estroncio (Sr), vanadio (V), tungsteno (W), y opcionalmente zinc (Zn) y o manganeso (Mn), y
- c) ácido fólico, y opcionalmente
- d) lípidos del SNC.

La invención se ilustra mediante el siguiente ejemplo.

**Ejemplo**

5 A pacientes aquejados de las dolencias de inflamación estéril antes mencionadas se les administró por vía oral, en forma de un suplemento alimenticio, leucina y arginina, junto con cantidades del orden de miligramos de determinadas sales de elementos traza biológicamente activos, en las cuales los iones metálicos están presentes en una forma biológicamente activa, y además 50 a 100 g/día de lípidos del SNC exentos de priones. También se incluyeron en la composición algunos miligramos de ácido fólico. Este suplemento alimenticio natural fue administrado a los pacientes cada día. El plan de bio-modulación dietético para el tratamiento de pacientes aquejados de estas inflamaciones estériles o depresión mental era el siguiente:

Medidas dietéticas de apoyo combinadas:

- 10 1. Administración oral de (2 a 5 g/día) de cada uno de los respectivos L-aminoácidos; arginina (Arg), y leucina (Leu) junto con las comidas.
- 15 2. Sales de elementos traza esenciales, por vía oral en forma de iones biológicamente activos, a niveles de dosis de algunos miligramos (de 1 a 3 mg/día); cromo ( $\text{CrCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ ) 6 mg (= 1,17 mg de Cr), estaño ( $\text{SnCl}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ ) 4 mg (= 1,35 mg de Sn), selenio  $\text{Na}_2\text{SeO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ , 6 mg (= 1,28 mg de Se), vanadio ( $\text{Na}_2\text{VO}_4 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ ), 6 mg (= 2,5 mg de V), tungsteno ( $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ), 4 mg (= 2,3 mg de W), estroncio ( $\text{SrCl}_2$ ) (= 2 mg de Sr). Algunos pacientes recibieron también cantidades diarias de 140 mg/día de sulfato de manganeso, correspondientes a (= 51,0 mg de Mn).
- 20 3. Pequeñas cantidades fisiológicas de ácido fólico (de 1 a 2 mg/día).
4. Los pacientes recibieron una dieta que contenía además lípidos neurogénicos del SNC exentos de priones, equivalentes a aproximadamente 50 g de cerebro (adquiridos y envasados por Neurofood Ltd., Finlandia) mezclados con frutas, o en forma de helado a causa del sabor.
5. Los pacientes recibieron polvos preenvasados que comprendían una mezcla de los ingredientes 1 a 3, y se les recomendó mezclar el polvo en su yogur matutino para tomar su ración diaria. Los lípidos del SNC se pueden añadir en forma liofilizada, o bien éstos pueden ser ingeridos por separado.
- 25 6. Los niveles de dosis se ajustaron sobre la base de la respuesta clínica observada, y se correlacionaron con el peso corporal del paciente.
- 30 En muchos de los pacientes evaluados, el efecto clínico positivo del tratamiento se ha prolongado durante más de 25 años, con administración continua o intermitente de esta composición bio-moduladora. El efecto fue advertido al cabo de algunos meses. El dolor y la hemorragia pudieron disminuir y los valores de laboratorio se normalizaron. El dolor en las articulaciones disminuyó. El resultado clínico positivo mostró leves diferencias individuales relacionadas con la cantidad y el contenido relativo de estos ingredientes biológicos, y el peso corporal de los pacientes. En algunos casos, Leu y Arg combinados con lípidos del SNC pudieron por sí solos proporcionar un cierto efecto positivo, pero en otros pacientes los iones de elementos traza parecieron ser co-factores necesarios.
- 35 Esta variación puede estar relacionada con ciertos rasgos genéticos en pacientes aquejados de estas diátesis inflamatorias. Este tratamiento dietético, destinado a compensar una deficiencia metabólica subyacente a estas enfermedades, no estuvo asociado a ningún efecto secundario experimentado por cualquiera de los voluntarios evaluados. Este aditivo alimentario puede ejercer un efecto mitigador duradero en pacientes aquejados de estas dolencias.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Composición farmacéutica que comprende
- a) lípidos del SNC neurogénicos,
  - b) L-aminoácidos arginina (Arg) o lisina (Lys) y leucina (Leu),
  - 5 c) elementos traza cromo (Cr), estaño (Sn), selenio (Se), estroncio (Sr), vanadio (V) y tungsteno (W), y
  - d) ácido fólico
- para uso en el tratamiento o prevención de inflamación estéril, en relación con dolencias seleccionadas del grupo consistente en fibromialgia, enfermedad de Crohn y reuma.
- 10 2.- La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además zinc (Zn).
- 3.- La composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque comprende además manganeso (Mn).
- 4.- La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende:
- 15 a) lípidos del SNC neurogénicos
  - b) de 2 a 5 g de cada uno de hidrocloreuro de L-arginina y L-leucina,
  - c) de 0,5 a 9 mg de cada una de sales de cromo (Cr), estaño (Sn), selenio (Se), estroncio (Sr), vanadio (V) y tungsteno (W), y
  - d) de 1 a 2 mg de ácido fólico.
- 20 5.- La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque está en forma de polvo.
- 6.- La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque está en forma de una composición para suplemento dietético funcional.
- 25 7.- La composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además serina (Ser) e isoleucina (Ile).
- 8.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende como ingredientes farmacéuticamente activos:
- a) lípidos del SNC neurogénicos
  - b) L-aminoácidos arginina (Arg) o lisina (Lys) y leucina (Leu),
  - 30 c) elementos traza cromo (Cr), estaño (Sn), selenio (Se), estroncio (Sr), vanadio (V), y tungsteno (W), zinc (Zn), y manganeso (Mn), y
  - d) ácido fólico.
- 9.- La composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada porque comprende además serina (Ser) e isoleucina (Ile) como ingredientes farmacéuticamente activos.
- 35