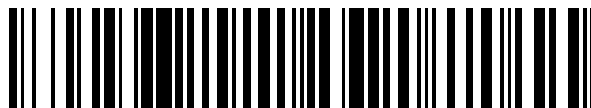


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 422**

21 Número de solicitud: 201390019

51 Int. Cl.:

A61K 39/00

(2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

15.07.2011

30 Prioridad:

06.08.2010 RU 2010133048

43 Fecha de publicación de la solicitud:

14.11.2013

71 Solicitantes:

**EPSHTEIN, Oleg Iliich (100.0%)
4 Samotyochny Per., d. 3, Kv. 72
127473 Moscú RU**

72 Inventor/es:

**EPSHTEIN, Oleg Iliich y
TARASOV, Sergey Alexandrovich**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

54 Título: **Composición farmacéutica y su uso para preparar un medicamento destinado al tratamiento y la prevención de enfermedades causadas por el VIH**

57 Resumen:

Composición farmacéutica y su uso para preparar un medicamento destinado al tratamiento y la prevención de enfermedades causadas por el VIH. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra una proteína del VIH, y su uso para preparar un medicamento destinado al tratamiento y la prevención de enfermedades causadas por el VIH, incluido el SIDA.

ES 2 429 422 A2

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica y su uso para preparar un medicamento destinado al tratamiento y la prevención de enfermedades causadas por el VIH

Campo

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica y su uso para preparar un medicamento destinado al tratamiento y la prevención de enfermedades causadas por el VIH.

Antecedentes

- 10 La invención se refiere al área de la medicina y se puede usar para preparar medicamentos destinados al tratamiento y la prevención de enfermedades causadas por el VIH, incluido el SIDA.

- El tratamiento de enfermedades virales basado en dosis ultrabajas de anticuerpos contra el interferón es conocido en la técnica (RU 2192888 C1, A61K39/395, 11/20/2002). Sin embargo, el producto médico dado no puede ser suficientemente eficaz para el
15 tratamiento de las enfermedades asociadas con el VIH.

- El efecto terapéutico de una forma extremadamente diluida (o forma ultrabaja) de anticuerpos potenciada por tecnología homeopática (forma activada-potenciada) ha sido descubierto por el Dr. Oleg I. Epshtein. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. no. 7.582.294 divulga un medicamento para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata o
20 prostatitis por administración de una forma homeopáticamente activada de anticuerpos contra el antígeno específico de próstata (PSA). Dosis ultrabajas de anticuerpos contra el interferón gamma han demostrado ser útiles en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades de etiología viral. Véase la patente de EE.UU. no. 7.572.441, que se incorpora por referencia a la presente memoria en su totalidad.

- 25 La presente invención está dirigida a una composición farmacéutica y métodos para su uso en el tratamiento y prevención de las enfermedades causadas por el VIH o asociadas con el VIH, incluido el SIDA.

- La solución al problema existente se presenta en forma de una composición farmacéutica para el tratamiento y la profilaxis (prevención) de enfermedades o afecciones causadas
30 por el VIH o asociadas con el VIH, que comprende una forma activada-potenciada de anticuerpos contra una proteína del VIH.

Sumario

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra una proteína del VIH. En una realización, la composición farmacéutica comprende además un vehículo sólido, en donde dicha forma activada-potenciada de un anticuerpo contra una proteína del VIH está impregnada sobre dicho vehículo sólido. En una variante, la composición farmacéutica está en forma de comprimido.

En una variante de este aspecto de la invención, la proteína del VIH es una poliproteína Gag-Pol del VIH.

En otra variante de este aspecto de la invención, la proteína del VIH es una enzima del VIH. Preferiblemente, la enzima del VIH es una proteasa del VIH. También está contemplado, que la enzima del VIH sea una integrasa del VIH (endonucleasa del VIH). También está contemplado que la enzima del VIH sea una transcriptasa inversa del VIH.

En otra variante de este aspecto de la invención, la proteína del VIH es la proteína P24 de la cápsida del VIH (proteína P24). También está contemplado, que la proteína del VIH sea la proteína P17 de la matriz (proteína P17).

Preferiblemente, la composición farmacéutica que incluye dicha forma activada-potenciada de un anticuerpo contra una proteína del VIH está en forma de una mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30, y C200. Está específicamente contemplado que dicha mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30, y C200 esté impregnada sobre un vehículo sólido.

La forma activada-potenciada de un anticuerpo contra una proteína del VIH puede ser un anticuerpo monoclonal, policlonal o natural. Está específicamente contemplado que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra una proteína del VIH sea un anticuerpo policlonal. La invención proporciona formas activadas-potenciadas de anticuerpos contra (un) antígeno(s) que tiene(n) las secuencias descritas en la memoria descriptiva y reivindicadas en las reivindicaciones adjuntas.

En una variante, la composición farmacéutica incluye una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra una proteína del VIH preparada mediante diluciones centesimales sucesivas, acopladas a la agitación de cada dilución. La agitación vertical está específicamente contemplada.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar y prevenir las enfermedades causadas por el VIH o asociadas con el VIH, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que lo necesita un forma activada-potenciada de un anticuerpo

contra una proteína del VIH. Preferiblemente, la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra una proteína del VIH se administra en forma de composición farmacéutica.

En una realización, la composición farmacéutica se administra en la forma de una forma de dosificación oral sólida que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y dicha forma activada-potenciada de un anticuerpo contra una proteína del VIH impregnada sobre dicho vehículo. En una variante, dicha forma de dosificación oral sólida es un comprimido. Se proporcionan variantes y realizaciones.

Según el aspecto del método de la invención, la composición farmacéutica se puede administrar en una o dos formas unitarias de dosificación, administrándose cada una de los formas de dosificación de una vez al día a cuatro veces al día. En una variante, la composición farmacéutica se administra dos veces al día, consistiendo cada administración en dos formas de dosificación oral. En una variante, la composición farmacéutica se administra en una a dos formas unitarias de dosificación, administrándose cada una de las formas de dosificación dos veces al día. Todas las variantes y realizaciones descritas con respecto al aspecto de la composición de la invención se pueden usar con el aspecto del método de la invención.

Descripción detallada

La invención se define haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas. En lo que respecta a las reivindicaciones, el siguiente glosario incluye las definiciones relevantes.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término “anticuerpo” significa una inmunoglobulina que se une específicamente a, y es por ello definida como complementaria con, una organización espacial y polar particular de otra molécula. Los anticuerpos citados en las reivindicaciones pueden incluir una inmunoglobulina completa o un fragmento de la misma, pueden ser naturales, policlonales o monoclonales y pueden incluir diversas clases e isotipos, tales como IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3, IgM, etc. Sus fragmentos pueden incluir Fab, Fv y F(ab')₂, Fab' y similares. El término “anticuerpo” en singular incluye el plural “anticuerpos”.

Se utiliza el término “forma activada-potenciada” o “forma potenciada”, respectivamente, en relación con los anticuerpos citados en la presente memoria, para identificar un producto de la potenciación homeopática de cualquier solución inicial de anticuerpos. “Potenciación homeopática” significa el uso de métodos de homeopatía para impartir potencia homeopática a una solución inicial de la sustancia relevante. Aunque no se

limita a ello, la ‘potenciación homeopática’ puede implicar, por ejemplo, diluciones consecutivas repetidas combinadas con un tratamiento externo, en particular agitación vertical (mecánica). En otras palabras, una solución inicial de anticuerpo es sometida a dilución consecutiva repetida y a la agitación vertical múltiple de cada solución obtenida
5 de acuerdo con la tecnología homeopática. La concentración preferida de la solución inicial del anticuerpo en el disolvente, preferiblemente agua o una mezcla de agua-alcohol etílico, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente de 5,0 mg/ml. El procedimiento que se prefiere utilizar en la preparación de cada componente, es decir, la solución del anticuerpo, es utilizar la mezcla de tres diluciones acuosas o en agua-alcohol
10 de la solución matriz primaria (tintura madre) de anticuerpos diluidos 100^{12} , 100^{30} y 100^{200} veces, respectivamente, lo que es equivalente a diluciones centesimales homeopáticas (C12, C30 y C200) o utilizar la mezcla de tres diluciones acuosas o en agua-alcohol de la solución matriz primaria de anticuerpos diluidos 100^{12} , 100^{30} y 100^{50} veces, respectivamente, lo que es equivalente a diluciones centesimales homeopáticas (C12,
15 C30 y C50). Se describen ejemplos de potenciación homeopática en las patentes de los Estados Unidos de América No. 7.572.441 y 7.582.294, que se incorporan por referencia a la presente memoria, en su totalidad y para los fines expuestos. Aunque se utiliza el término “forma activada-potenciada” en las reivindicaciones, en los ejemplos se utiliza el término “dosis ultrabajas”. El término “dosis ultrabajas” se convirtió en un término de la
20 técnica en el campo de la técnica creado por el estudio y uso de una forma de una sustancia diluida y potenciada homeopáticamente. El término “dosis ultrabaja” o “dosis ultrabajas” es totalmente compatible y básicamente sinónimo del término forma “activada-potenciada” utilizado en las reivindicaciones.

En otras palabras, un anticuerpo está en la forma “activada-potenciada” o “potenciada”
25 cuando están presentes tres factores. En primer lugar, la forma “activada-potenciada” del anticuerpo es el producto de un proceso de preparación ampliamente aceptado en la técnica homeopática. En segundo lugar, la forma “activada-potenciada” del anticuerpo debe tener actividad biológica determinada mediante métodos ampliamente aceptados en la farmacología moderna. Y, en tercer lugar, la actividad biológica exhibida por la forma
30 “activada y potenciada” del anticuerpo no se puede explicar por la presencia de la forma molecular del anticuerpo en el producto final del proceso homeopático.

Por ejemplo, se puede preparar la forma activada potenciada de los anticuerpos sometiendo a un anticuerpo inicial aislado en una forma molecular a múltiples diluciones consecutivas, acopladas a un impacto externo, tal como agitación mecánica. Se puede
35 igualmente llevar a cabo el tratamiento externo durante el curso de la reducción de la

concentración, por ejemplo, mediante exposición a factores ultrasónicos, electromagnéticos, u otros factores físicos. V. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1.967, las patentes de los Estados Unidos de América Nos. 7.229.648 y 4.311.897, que se incorporan por referencia a la presente memoria, en su totalidad y para los fines

5 expuestos, describen tales procesos, que son métodos de potenciación homeopática de amplia aceptación en la técnica homeopática. Este procedimiento da lugar a una disminución uniforme de la concentración molecular de la forma molecular inicial del anticuerpo. Este procedimiento se repite hasta lograr la potencia homeopática deseada. En el anticuerpo individual, se puede determinar la potencia homeopática requerida

10 sometiendo las diluciones intermedias a pruebas biológicas en el modelo farmacológico deseado. Aunque no se limita a ello, la 'potenciación homeopática' puede implicar, por ejemplo, diluciones consecutivas repetidas combinadas con un tratamiento externo, en particular agitación vertical (mecánica). En otras palabras, una solución inicial de anticuerpo es sometida a dilución consecutiva repetida y a la agitación vertical múltiple de

15 cada solución obtenida de acuerdo con la tecnología homeopática. La concentración preferida de la solución inicial del anticuerpo en el disolvente, preferiblemente agua o una mezcla de agua-alcohol etílico, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente de 5,0 mg/ml. El procedimiento que se prefiere utilizar en la preparación de cada componente, es decir, la solución del anticuerpo, es utilizar la mezcla de tres diluciones

20 acuosas o en agua-alcohol de la solución matriz primaria (tintura madre) de anticuerpos diluidos 100^{12} , 100^{30} y 100^{200} veces, respectivamente, lo que es equivalente a diluciones centesimales homeopáticas C12, C30 y C200, o la mezcla de tres diluciones acuosas o en agua-alcohol de la solución matriz primaria (tintura madre) de anticuerpos diluidos 100^{12} , 100^{30} y 100^{50} veces, respectivamente, lo que es equivalente a diluciones

25 centesimales homeopáticas C12, C30 y C50. También se proporcionan ejemplos de cómo obtener la potencia deseada, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos de América No. 7.229.648 y 4.311.897, que se incorporan por referencia a la presente memoria para los fines expuestos. A continuación se describe con mayor detalle el procedimiento aplicable a la forma "activada-potenciada" de los anticuerpos descritos en

30 la presente memoria.

Ha habido una enorme controversia en relación con el tratamiento homeopático de los seres humanos. Aun cuando la presente invención se basa en procesos homeopáticos aceptados para obtener la forma "activada-potenciada" de los anticuerpos, no depende únicamente de la homeopatía en los seres humanos para demostrar su actividad. El

35 inventor de la presente solicitud ha descubierto, sorprendentemente, y ha sido ampliamente demostrado en los modelos farmacológicos aceptados, que el disolvente

obtenido en última instancia a partir de múltiples diluciones consecutivas de una forma molecular inicial de un anticuerpo tiene una actividad definitiva no relacionada con la presencia de trazas de la forma molecular del anticuerpo en la dilución objetivo. La actividad biológica de la forma "activada-potenciada" del anticuerpo proporcionado por la
5 presente invención se ensaya en modelos farmacológicos de actividad ampliamente aceptados bien mediante experimentos *in vitro* apropiados, o bien *in vivo* en modelos animales. Los experimentos incluidos más adelante proporcionan evidencias de actividad biológica en estos modelos. Los estudios clínicos con seres humanos también proporcionan evidencias de que la actividad observada en el modelo animal se puede
10 trasladar bien a la terapia humana. Los estudios con seres humanos también han proporcionado evidencias de la disponibilidad de las formas "activadas potenciadas" descritas en la presente memoria para tratar enfermedades humanas específicas o trastornos ampliamente aceptados como situaciones patológicas en la ciencia médica; la misma está asociada con mayor actividad antiviral y, posiblemente, acción
15 inmunotrópica, intensificación de la activación de linfocitos CD4 y enriquecimiento de numerosos receptores en la superficie de las células CD4.

Así, se observa pérdida de carga viral como resultado de la represión de la entrada del VIH en las células (que se muestra como un cambio en la actividad funcional de los receptores CD4 a través de los cuales el VIH entra en las células); represión de la
20 replicación del VIH dentro de las células, activación de los procesos de transcripción de ARNm de proteínas antivirales (proteína quinasa PKR, oligoadenilato sintetasa, adenosina deaminasa), Mx, proteínas del MHC I y II, etc.). Así, el producto medicinal reivindicado posee una alta eficacia preventiva con respecto al VIH, previniendo la infección de las células por el VIH y su replicación endocelular. Se puede usar o bien
25 para el tratamiento efectivo o en medidas preventivas de enfermedades crónicas virales, incluida la prevención secundaria de la infección por el VIH.

Además, la forma "activada-potenciada" reivindicada de un anticuerpo abarca únicamente las soluciones o preparaciones sólidas cuya actividad biológica no puede ser explicada por la presencia de la forma molecular del anticuerpo remanente de la solución inicial de
30 partida. En otras palabras, aun cuando se contempla que la forma "activada-potenciada" del anticuerpo puede contener trazas de la forma molecular inicial del anticuerpo, los expertos en la técnica no podrían atribuir la actividad biológica observada en los modelos farmacológicos aceptados a la forma molecular remanente del anticuerpo con un grado de plausibilidad cualquiera debido a las concentraciones extremadamente bajas de la
35 forma molecular del anticuerpo remanente después de las diluciones consecutivas. Aun

cuando la invención no está limitada por ninguna teoría específica, la actividad biológica de la forma "activada-potenciada" de los anticuerpos de la presente invención no es atribuible a la forma molecular inicial del anticuerpo. Se prefiere la forma "activada-potenciada del anticuerpo en forma líquida o sólida en la que la concentración de la forma molecular del anticuerpo está por debajo del límite de detección de las técnicas analíticas aceptadas, tales como la electroforesis capilar y la Cromatografía Líquida de Alta Eficacia. Particularmente preferida es la forma "activada-potenciada" del anticuerpo en forma líquida o sólida en la cual la concentración de la forma molecular inicial del anticuerpo es inferior al número de Avogadro. En la farmacología de las formas moleculares de las sustancias terapéuticas, una práctica común consiste en crear una curva de dosis-respuesta en la cual se representa el nivel de respuesta farmacológica frente a la concentración del fármaco activo administrada al sujeto o probada in vitro. El nivel mínimo del fármaco que produce una respuesta detectable es conocido como la dosis umbral. Específicamente se contempla y se prefiere que la forma "activada-potenciada" de los anticuerpos contenga el anticuerpo molecular, de haberlo, a una concentración inferior a la dosis umbral de la forma molecular del anticuerpo en el modelo biológico dado.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye una forma activada-potenciada de anticuerpos contra una proteína del VIH, preparada según la tecnología homeopática de potenciación mediante la dilución repetida y consistente y la acción externa intermedia de la agitación tal como se describe con mayor detalle más adelante en la presente memoria. La composición farmacéutica de la invención es particularmente útil para el tratamiento y la prevención de enfermedades causadas por el VIH o asociadas con el VIH, incluido el SIDA. Tal como se muestra en los Ejemplos, la composición farmacéutica de la invención posee un efecto terapéutico inesperado, que se manifiesta con particular eficiencia terapéutica en el tratamiento de enfermedades causadas por el VIH o asociadas con el VIH.

La composición farmacéutica de la invención expande el arsenal de preparaciones disponibles para el tratamiento y la profilaxis de las enfermedades causadas por el VIH o asociadas con el VIH, incluido el SIDA.

La composición farmacéutica según este aspecto de la invención puede estar en forma líquida o en forma sólida. La forma activada potenciada de los anticuerpos incluida en la composición farmacéutica se prepara a partir de una forma molecular inicial del anticuerpo, de conformidad mediante un proceso aceptado en la técnica homeopática. Los anticuerpos de partida pueden ser anticuerpos monoclonales o policlonales

preparados de acuerdo con procesos conocidos, por ejemplo, conforme se describe en Immunotechniques, G. Frimel, M., "Meditsyna", 1987, p. 9-33; "Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after" by Laffly E., Sodoyer R. – 2005 – Vol. 14. – N 1-2. P.33-55, ambos incorporados por referencia en la presente memoria.

- 5 Se puede obtener anticuerpos monoclonales, por ejemplo, haciendo uso de la tecnología del hibridoma. La etapa inicial del proceso incluye la inmunización basada en los principios ya desarrollados en el curso de la preparación del antisuero policlonal. Las demás etapas de trabajo implican la producción de células híbridas que generen clones de los anticuerpos con la misma especificidad. Su aislamiento individual es llevado a
10 cabo utilizando los mismos métodos utilizados en la preparación del antisuero policlonal.

Se puede obtener anticuerpos policlonales a través de la inmunización activa de animales. Con tal fin, por ejemplo, se seleccionan los animales adecuados (por ejemplo, conejos) y los mismos reciben una serie de inyecciones del antígeno apropiado (una proteína del VIH). El sistema inmune de los animales genera los correspondientes
15 anticuerpos, los cuales son extraídos de los animales de una manera conocida. Este procedimiento hace posible obtener un suero monoespecífico rico en anticuerpos.

Si se desea, se puede purificar el suero que contiene los anticuerpos, por ejemplo, mediante la utilización de cromatografía de afinidad, fraccionamiento por precipitación con sales o cromatografía de intercambio iónico. El suero purificado rico en anticuerpos
20 resultante puede ser utilizado como material de partida para la preparación de la forma activada-potenciada de los anticuerpos. La concentración preferida de la solución inicial resultante del anticuerpo en el disolvente, preferiblemente agua o una mezcla de agua-alcohol etílico, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5,0 mg/ml.

El procedimiento que se prefiere utilizar en la preparación de cada componente del
25 fármaco de combinación según la presente invención es utilizar la mezcla de tres diluciones en agua-alcohol de la solución matriz primaria de anticuerpos diluidos 100^{12} , 100^{30} y 100^{50} veces, respectivamente, lo que es equivalente a diluciones centesimales homeopáticas C12, C30 y C50, o diluidos 100^{12} , 100^{30} y 100^{200} veces, respectivamente, lo que es equivalente a diluciones centesimales homeopáticas C12, C30 y C200. Para
30 preparar una forma sólida de dosificación, se trata un vehículo sólido con la dilución adecuada obtenida a través del proceso homeopático. Para obtener una forma sólida de dosificación unitaria de la combinación de la invención, se impregna la masa del vehículo con cada una de las diluciones. Ambos órdenes de impregnación son adecuados para la preparación de la forma combinada de dosificación deseada.

En una realización preferida, el material de partida para la preparación de la forma activada potenciada que comprende la composición farmacéutica de la invención es un anticuerpo policlonal generado en un animal contra el correspondiente antígeno, es decir, una proteína del VIH. Para obtener la forma activada-potenciada de los anticuerpos policlonales contra una proteína del VIH, se puede inyectar el antígeno deseado como inmunógeno en un animal experimental, preferiblemente, conejos. Se pueden obtener anticuerpos policlonales contra una proteína del VIH utilizando la totalidad de la molécula de la poliproteína Gag-Pol del VIH de la siguiente secuencia:

SEQ ID NO:1

10	Met	Gly	Ala	Arg	Ala	Ser	Val	Leu	Ser	Gly	Gly	Glu	Leu	Asp	Arg
	1				5					10					15
	Trp	Glu	Lys	Ile	Arg	Leu	Arg	Pro	Gly	Gly	Lys	Lys	Lys	Tyr	Lys
	16				20					25					30
	Leu	Lys	His	Ile	Val	Trp	Ala	Ser	Arg	Glu	Leu	Glu	Arg	Phe	Ala
15	31				35					40					45
	Val	Asn	Pro	Gly	Leu	Leu	Glu	Thr	Ser	Glu	Gly	Cys	Arg	Gln	Ile
	46				50					55					60
	Leu	Gly	Gln	Leu	Gln	Pro	Ser	Leu	Gln	Thr	Gly	Ser	Glu	Glu	Leu
	61				65					70					75
20	Arg	Ser	Leu	Tyr	Asn	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	Tyr	Cys	Val	His	Gln
	76				80					85					90
	Arg	Ile	Glu	Ile	Lys	Asp	Thr	Lys	Glu	Ala	Leu	Asp	Lys	Ile	Glu
	91				95					100					105
	Glu	Glu	Gln	Asn	Lys	Ser	Lys	Lys	Lys	Ala	Gln	Gln	Ala	Ala	Ala
25	106				110					115					120
	Asp	Thr	Gly	His	Ser	Asn	Gln	Val	Ser	Gln	Asn	Tyr	Pro	Ile	Val
	121				125					130					135
	Gln	Asn	Ile	Gln	Gly	Gln	Met	Val	His	Gln	Ala	Ile	Ser	Pro	Arg
	136				140					145					150
30	Thr	Leu	Asn	Ala	Trp	Val	Lys	Val	Val	Glu	Glu	Lys	Ala	Phe	Ser
	151				155					160					165
	Pro	Glu	Val	Ile	Pro	Met	Phe	Ser	Ala	Leu	Ser	Glu	Gly	Ala	Thr
	166				170					175					180
	Pro	Gln	Asp	Leu	Asn	Thr	Met	Leu	Asn	Thr	Val	Gly	Gly	His	Gln
35	181				185					190					195
	Ala	Ala	Met	Gln	Met	Leu	Lys	Glu	Thr	Ile	Asn	Glu	Glu	Ala	Ala
	196				200					205					210
	Glu	Trp	Asp	Arg	Val	His	Pro	Val	His	Ala	Gly	Pro	Ile	Ala	Pro
	211				215					220					225
40	Gly	Gln	Met	Arg	Glu	Pro	Arg	Gly	Ser	Asp	Ile	Ala	Gly	Thr	Thr
	226				230					235					240
	Ser	Thr	Leu	Gln	Glu	Gln	Ile	Gly	Trp	Met	Thr	Asn	Asn	Pro	Pro
	241				245					250					255
	Ile	Pro	Val	Gly	Glu	Ile	Tyr	Lys	Arg	Trp	Ile	Ile	Leu	Gly	Leu
45	256				260					265					270
	Asn	Lys	Ile	Val	Arg	Met	Tyr	Ser	Pro	Thr	Ser	Ile	Leu	Asp	Ile
	271				275					280					285
	Arg	Gln	Gly	Pro	Lys	Glu	Pro	Phe	Arg	Asp	Tyr	Val	Asp	Arg	Phe
	286				290					295					300

ES 2 429 422 A2

	Tyr	Lys	Thr	Leu	Arg	Ala	Glu	Gln	Ala	Ser	Gln	Glu	Val	Lys	Asn
	301				305					310					315
	Trp	Met	Thr	Glu	Thr	Leu	Leu	Val	Gln	Asn	Ala	Asn	Pro	Asp	Cys
	346				350					355					360
5	Lys	Thr	Ile	Leu	Lys	Ala	Leu	Gly	Pro	Ala	Ala	Thr	Leu	Glu	Glu
	361				365					370					375
	Met	Met	Thr	Ala	Cys	Gln	Gly	Val	Gly	Gly	Pro	Gly	His	Lys	Ala
	Arg	Val	Leu	Ala	Glu	Ala	Met	Ser	Gln	Val	Thr	Asn	Ser	Ala	Thr
	376				380					385					390
10	Ile	Met	Met	Gln	Arg	Gly	Asn	Phe	Arg	Asn	Gln	Arg	Lys	Ile	Val
	391				395					400					405
	Lys	Cys	Phe	Asn	Cys	Gly	Lys	Glu	Gly	His	Thr	Ala	Arg	Asn	Cys
	406				410					415					420
15	Arg	Ala	Pro	Arg	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Lys	Cys	Gly	Lys	Glu	Gly
	421				425					430					435
	His	Gln	Met	Lys	Asp	Cys	Thr	Glu	Arg	Gln	Ala	Asn	Phe	Leu	Arg
	436				440					445					450
	Glu	Asp	Leu	Ala	Phe	Leu	Gln	Gly	Lys	Ala	Arg	Glu	Phe	Ser	Ser
	451				455					460					465
20	Glu	Gln	Thr	Arg	Ala	Asn	Ser	Pro	Thr	Arg	Arg	Glu	Leu	Gln	Val
	466				470					475					480
	Trp	Gly	Arg	Asp	Asn	Asn	Ser	Pro	Ser	Glu	Ala	Gly	Ala	Asp	Arg
	481				485					490					495
	Gln	Gly	Thr	Val	Ser	Phe	Asn	Phe	Pro	Gln	Val	Thr	Leu	Trp	Gln
25	496				500					505					510
	Arg	Pro	Leu	Val	Thr	Ile	Lys	Ile	Gly	Gly	Gln	Leu	Lys	Glu	Ala
	511				515					510					525
	Leu	Leu	Asp	Thr	Gly	Ala	Asp	Asp	Thr	Val	Leu	Glu	Glu	Met	Ser
	526				530					535					540
30	Leu	Pro	Gly	Arg	Trp	Lys	Pro	Lys	Met	Ile	Gly	Gly	Ile	Gly	Gly
	541				545					550					555
	Phe	Ile	Lys	Val	Arg	Gln	Tyr	Asp	Gln	Ile	Leu	Ile	Glu	Ile	Cys
	556				560					565					570
	Gly	His	Lys	Ala	Ile	Gly	Thr	Val	Leu	Val	Gly	Pro	Thr	Pro	Val
35	571				575					580					585
	Asn	Ile	Ile	Gly	Arg	Asn	Leu	Leu	Thr	Gln	Ile	Gly	Cys	Thr	Leu
	586				590					595					600
	Asn	Phe	Pro	Ile	Ser	Pro	Ile	Glu	Thr	Val	Pro	Val	Lys	Leu	Lys
	601				605					610					615
40	Pro	Gly	Met	Asp	Gly	Pro	Lys	Val	Lys	Gln	Trp	Pro	Leu	Thr	Glu
	616				620					625					630
	Glu	Lys	Ile	Lys	Ala	Leu	Val	Glu	Ile	Cys	Thr	Glu	Met	Glu	Lys
	631				635					640					645
	Glu	Gly	Lys	Ile	Ser	Lys	Ile	Gly	Pro	Glu	Asn	Pro	Tyr	Asn	Thr
45	646				650					655					660
	Pro	Val	Phe	Ala	Ile	Lys	Lys	Lys	Asp	Ser	Thr	Lys	Trp	Arg	Lys
	661				665					670					675
	Leu	Val	Asp	Phe	Arg	Glu	Leu	Asn	Lys	Arg	Thr	Gln	Asp	Phe	Trp
	676				680					685					690
50	Glu	Val	Gln	Leu	Gly	Ile	Pro	His	Pro	Ala	Gly	Leu	Lys	Lys	Lys
	691				695					700					705
	Lys	Ser	Val	Thr	Val	Leu	Asp	Val	Gly	Asp	Ala	Tyr	Phe	Ser	Val
	706				710					715					720
	Pro	Leu	Asp	Glu	Asp	Phe	Arg	Lys	Tyr	Thr	Ala	Phe	Thr	Ile	Pro
55	721				725					730					735

ES 2 429 422 A2

	Ser	Ile	Asn	Asn	Glu	Thr	Pro	Gly	Ile	Arg	Tyr	Gln	Tyr	Asn	Val
	736				740					745					750
	Leu	Pro	Gln	Gly	Trp	Lys	Gly	Ser	Pro	Ala	Ile	Phe	Gln	Ser	Ser
	751				755					760					765
5	Met	Thr	Lys	Ile	Leu	Glu	Pro	Phe	Arg	Lys	Gln	Asn	Pro	Asp	Ile
	766				770					775					780
	Val	Ile	Tyr	Gln	Tyr	Met	Asp	Asp	Leu	Tyr	Val	Gly	Ser	Asp	Leu
	781				785					790					795
10	Glu	Ile	Gly	Gln	His	Arg	Thr	Lys	Ile	Glu	Glu	Leu	Arg	Gln	His
	781				785					790					795
	Leu	Leu	Arg	Trp	Gly	Leu	Thr	Thr	Pro	Asp	Lys	Lys	His	Gln	Lys
	796				800					805					810
	Glu	Pro	Pro	Phe	Leu	Trp	Met	Gly	Tyr	Glu	Leu	His	Pro	Asp	Lys
	811				815					820					825
15	Trp	Thr	Val	Gln	Pro	Ile	Val	Leu	Pro	Glu	Lys	Asp	Ser	Trp	Thr
	826				830					835					840
	Val	Asn	Asp	Ile	Gln	Lys	Leu	Val	Gly	Lys	Leu	Asn	Trp	Ala	Ser
	841				845					850					855
20	Gln	Ile	Tyr	Pro	Gly	Ile	Lys	Val	Arg	Gln	Leu	Cys	Lys	Leu	Leu
	856				860					865					870
	Arg	Gly	Thr	Lys	Ala	Leu	Thr	Glu	Val	Ile	Pro	Leu	Thr	Glu	Glu
	871				875					880					885
	Ala	Glu	Leu	Glu	Leu	Ala	Glu	Asn	Arg	Glu	Ile	Leu	Lys	Glu	Pro
	886				890					895					900
25	Val	His	Gly	Val	Tyr	Tyr	Asp	Pro	Ser	Lys	Asp	Leu	Ile	Ala	Glu
	901				905					910					915
	Ile	Gln	Lys	Gln	Gly	Gln	Gly	Gln	Trp	Thr	Tyr	Gln	Ile	Tyr	Gln
	916				920					925					930
30	Glu	Pro	Phe	Lys	Asn	Leu	Lys	Thr	Gly	Lys	Tyr	Ala	Arg	Met	Arg
	931				935					940					945
	Gly	Ala	His	Thr	Asn	Asp	Val	Lys	Gln	Leu	Thr	Glu	Ala	Val	Gln
	946				950					955					960
	Lys	Ile	Thr	Thr	Glu	Ser	Ile	Val	Ile	Trp	Gly	Lys	Thr	Pro	Lys
	961				965					970					975
35	Phe	Lys	Leu	Pro	Ile	Gln	Lys	Glu	Thr	Trp	Glu	Thr	Trp	Trp	Thr
	976				980					985					990
	Glu	Tyr	Trp	Gln	Ala	Thr	Trp	Ile	Pro	Glu	Trp	Glu	Phe	Val	Asn
	991				995					1000					1005
40	Thr	Pro	Pro	Leu	Val	Lys	Leu	Trp	Tyr	Gln	Leu	Glu	Lys	Glu	Pro
	1006				1010					1015					1020
	Ile	Val	Gly	Ala	Glu	Thr	Phe	Tyr	Val	Asp	Gly	Ala	Ala	Asn	Arg
	1021				1025					1030					1035
	Glu	Thr	Lys	Leu	Gly	Lys	Ala	Gly	Tyr	Val	Thr	Asn	Arg	Gly	Arg
	1036				1040					1045					1050
45	Gln	Lys	Val	Val	Thr	Leu	Thr	Asp	Thr	Thr	Asn	Gln	Lys	Thr	Glu
	1051				1055					1060					1065
	Leu	Gln	Ala	Ile	Tyr	Leu	Ala	Leu	Gln	Asp	Ser	Gly	Leu	Glu	Val
	1066				1070					1075					1080
50	Asn	Ile	Val	Thr	Asp	Ser	Gln	Tyr	Ala	Leu	Gly	Ile	Ile	Gln	Ala
	1081				1085					1090					1095
	Gln	Pro	Asp	Gln	Ser	Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Asn	Gln	Ile	Ile	Glu
	1096				1100					1105					1110
	Gln	Leu	Ile	Lys	Lys	Glu	Lys	Val	Tyr	Leu	Ala	Trp	Val	Pro	Ala
	1111				1115					1120					1125
55	His	Lys	Gly	Ile	Gly	Gly	Asn	Glu	Gln	Val	Asp	Lys	Leu	Val	Ser

ES 2 429 422 A2

	1126		1130		1135		1140
	Ala Gly Ile Arg Lys Val Leu Phe Leu Asp Gly Ile Asp Lys Ala						
	1141		1145		1150		1155
	Gln Asp Glu His Glu Lys Tyr His Ser Asn Trp Arg Ala Met Ala						
5	1156		1160		1165		1170
	Ser Asp Phe Asn Leu Pro Pro Val Val Ala Lys Glu Ile Val Ala						
	1171		1175		1180		1185
	Ser Cys Asp Lys Cys Gln Leu Lys Gly Glu Ala Met His Gly Gln						
	1186		1190		1195		1200
10	Val Asp Cys Ser Pro Gly Ile Trp Gln Leu Asp Cys Thr His Leu						
	1201		1205		1210		1215
	Glu Gly Lys Val Ile Leu Val Ala Val His Val Ala Ser Gly Tyr						
	1216		1220		1225		1230
	Ile Glu Ala Glu Val Ile Pro Ala Glu Thr Gly Gln Glu Thr Ala						
15	1231		1235		1240		1245
	Tyr Phe Leu Leu Lys Leu Ala Gly Arg Trp Pro Val Lys Thr Ile						
	1246		1250		1255		1260
	His Thr Asp Asn Gly Ser Asn Phe Thr Gly Ala Thr Val Arg Ala						
	1261		1265		1270		1275
20	Ala Cys Trp Trp Ala Gly Ile Lys Gln Glu Phe Gly Ile Pro Tyr						
	1276		1280		1285		1290
	Asn Pro Gln Ser Gln Gly Val Val Glu Ser Met Asn Lys Glu Leu						
	1291		1295		1300		1305
	Lys Lys Ile Ile Gly Gln Val Arg Asp Gln Ala Glu His Leu Lys						
25	1306		1310		1315		1320
	Thr Ala Val Gln Met Ala Val Phe Ile His Asn Phe Lys Arg Lys						
	1321		1325		1330		1335
	Gly Gly Ile Gly Gly Tyr Ser Ala Gly Glu Arg Ile Val Asp Ile						
	1336		1340		1345		1350
30	Ile Ala Thr Asp Ile Gln Thr Lys Glu Leu Gln Lys Gln Ile Thr						
	1351		1355		1360		1365
	Lys Ile Gln Asn Phe Arg Val Tyr Tyr Arg Asp Ser Arg Asn Pro						
	1366		1370		1375		1380
	Leu Trp Lys Gly Pro Ala Lys Leu Leu Trp Lys Gly Glu Gly Ala						
35	1381		1385		1390		1395
	Val Val Ile Gln Asp Asn Ser Asp Ile Lys Val Val Pro Arg Arg						
	1396		1400		1405		1410
	Lys Ala Lys Ile Ile Arg Asp Tyr Gly Lys Gln Met Ala Gly Asp						
	1411		1415		1420		1425
40	Asp Cys Val Ala Ser Arg Gln Asp Glu Asp						
	1426		1430		1435		

Se pueden obtener anticuerpos policlonales contra una proteína del VIH utilizando la molécula de la proteína P17 de la matriz (proteína P17) de la siguiente secuencia:

45 SEQ ID NO: 2

	Gly Ala Arg Ala Ser Val Leu Ser Gly Gly Glu Leu Asp Arg														
	2		5					10						15	
	Trp Glu Lys Ile Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys Lys Tyr Lys														
	16		20					25						30	
50	Leu Lys His Ile Val Trp Ala Ser Arg Glu Leu Glu Arg Phe Ala														
	31		35					40						45	

ES 2 429 422 A2

	Val	Asn	Pro	Gly	Leu	Leu	Glu	Thr	Ser	Glu	Gly	Cys	Arg	Gln	Ile
	46				50					55					60
	Leu	Gly	Gln	Leu	Gln	Pro	Ser	Leu	Gln	Thr	Gly	Ser	Glu	Glu	Leu
	61				65					70					75
5	Arg	Ser	Leu	Tyr	Asn	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	Tyr	Cys	Val	His	Gln
	76				80					85					90
	Arg	Ile	Glu	Ile	Lys	Asp	Thr	Lys	Glu	Ala	Leu	Asp	Lys	Ile	Glu
	91				95					100					105
	Glu	Glu	Gln	Asn	Lys	Ser	Lys	Lys	Lys	Ala	Gln	Gln	Ala	Ala	Ala
10	106				110					115					120
	Asp	Thr	Gly	His	Ser	Asn	Gln	Val	Ser	Gln	Asn	Tyr			
	121				125					130		132			

Se pueden obtener anticuerpos policlonales contra una proteína del VIH utilizando la
 15 molécula de la proteína de la cápsida P24 (proteína P24) de la siguiente secuencia:

SEQ ID NO: 3

														Pro	Ile	Val
														133		135
20	Gln	Asn	Ile	Gln	Gly	Gln	Met	Val	His	Gln	Ala	Ile	Ser	Pro	Arg	
	136				140					145						150
	Thr	Leu	Asn	Ala	Trp	Val	Lys	Val	Val	Glu	Glu	Lys	Ala	Phe	Ser	
	151				155					160						165
	Pro	Glu	Val	Ile	Pro	Met	Phe	Ser	Ala	Leu	Ser	Glu	Gly	Ala	Thr	
	166				170					175						180
25	Pro	Gln	Asp	Leu	Asn	Thr	Met	Leu	Asn	Thr	Val	Gly	Gly	His	Gln	
	181				185					190						195
	Ala	Ala	Met	Gln	Met	Leu	Lys	Glu	Thr	Ile	Asn	Glu	Glu	Ala	Ala	
	196				200					205						210
30	Glu	Trp	Asp	Arg	Val	His	Pro	Val	His	Ala	Gly	Pro	Ile	Ala	Pro	
	211				215					220						225
	Gly	Gln	Met	Arg	Glu	Pro	Arg	Gly	Ser	Asp	Ile	Ala	Gly	Thr	Thr	
	226				230					235						240
	Ser	Thr	Leu	Gln	Glu	Gln	Ile	Gly	Trp	Met	Thr	Asn	Asn	Pro	Pro	
	241				245					250						255
35	Ile	Pro	Val	Gly	Glu	Ile	Tyr	Lys	Arg	Trp	Ile	Ile	Leu	Gly	Leu	
	256				260					265						270
	Asn	Lys	Ile	Val	Arg	Met	Tyr	Ser	Pro	Thr	Ser	Ile	Leu	Asp	Ile	
	271				275					280						285
40	Arg	Gln	Gly	Pro	Lys	Glu	Pro	Phe	Arg	Asp	Tyr	Val	Asp	Arg	Phe	
	286				290					295						300
	Tyr	Lys	Thr	Leu	Arg	Ala	Glu	Gln	Ala	Ser	Gln	Glu	Val	Lys	Asn	
	301				305					310						315
	Trp	Met	Thr	Glu	Thr	Leu	Leu	Val	Gln	Asn	Ala	Asn	Pro	Asp	Cys	
	346				350					355						360
45	Lys	Thr	Ile													
	361															

Se pueden obtener anticuerpos policlonales contra una proteína del VIH utilizando la
 molécula de la proteasa del VIH de la siguiente secuencia:

SEQ ID NO: 4

									Ser	Glu	Ala	Gly	Ala	Asp	Arg
									489	490					495
	Gln	Gly	Thr	Val	Ser	Phe	Asn	Phe	Pro	Gln	Val	Thr	Leu	Trp	Gln
5	496				500					505					510
	Arg	Pro	Leu	Val	Thr	Ile	Lys	Ile	Gly	Gly	Gln	Leu	Lys	Glu	Ala
	511				515					510					525
	Leu	Leu	Asp	Thr	Gly	Ala	Asp	Asp	Thr	Val	Leu	Glu	Glu	Met	Ser
	526				530					535					540
10	Leu	Pro	Gly	Arg	Trp	Lys	Pro	Lys	Met	Ile	Gly	Gly	Ile	Gly	Gly
	541				545					550					555
	Phe	Ile	Lys	Val	Arg	Gln	Tyr	Asp	Gln	Ile	Leu	Ile	Glu	Ile	Cys
	556				560					565					570
	Gly	His	Lys	Ala	Ile	Gly	Thr	Val	Leu	Val	Gly	Pro	Thr	Pro	Val
15	571				575					580					585
	Asn	Ile													
	586	587													

Se pueden obtener anticuerpos policlonales contra una proteína del VIH utilizando la
 20 molécula de la proteína de la cápsida P24 (proteína P24) de la siguiente secuencia:

SEQ ID NO: 5

									Phe	Leu	Asp	Gly	Ile	Asp	Lys	Ala
									1148		1150					1155
	Gln	Asp	Glu	His	Glu	Lys	Tyr	His	Ser	Asn	Trp	Arg	Ala	Met	Ala	
25	1156				1160					1165						1170
	Ser	Asp	Phe	Asn	Leu	Pro	Pro	Val	Val	Ala	Lys	Glu	Ile	Val	Ala	
	1171				1175					1180						1185
	Ser	Cys	Asp	Lys	Cys	Gln	Leu	Lys	Gly	Glu	Ala	Met	His	Gly	Gln	
	1186				1190					1195						1200
30	Val	Asp	Cys	Ser	Pro	Gly	Ile	Trp	Gln	Leu	Asp	Cys	Thr	His	Leu	
	1201				1205					1210						1215
	Glu	Gly	Lys	Val	Ile	Leu	Val	Ala	Val	His	Val	Ala	Ser	Gly	Tyr	
	1216				1220					1225						1230
	Ile	Glu	Ala	Glu	Val	Ile	Pro	Ala	Glu	Thr	Gly	Gln	Glu	Thr	Ala	
35	1231				1235					1240						1245
	Tyr	Phe	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Gly	Arg	Trp	Pro	Val	Lys	Thr	Ile	
	1246				1250					1255						1260
	His	Thr	Asp	Asn	Gly	Ser	Asn	Phe	Thr	Gly	Ala	Thr	Val	Arg	Ala	
	1261				1265					1270						1275
40	Ala	Cys	Trp	Trp	Ala	Gly	Ile	Lys	Gln	Glu	Phe	Gly	Ile	Pro	Tyr	
	1276				1280					1285						1290
	Asn	Pro	Gln	Ser	Gln	Gly	Val	Val	Glu	Ser	Met	Asn	Lys	Glu	Leu	
	1291				1295					1300						1305
	Lys	Lys	Ile	Ile	Gly	Gln	Val	Arg	Asp	Gln	Ala	Glu	His	Leu	Lys	
45	1306				1310					1315						1320
	Thr	Ala	Val	Gln	Met	Ala	Val	Phe	Ile	His	Asn	Phe	Lys	Arg	Lys	
	1321				1325					1330						1335
	Gly	Gly	Ile	Gly	Gly	Tyr	Ser	Ala	Gly	Glu	Arg	Ile	Val	Asp	Ile	
	1336				1340					1345						1350
50	Ile	Ala	Thr	Asp	Ile	Gln	Thr	Lys	Glu	Leu	Gln	Lys	Gln	Ile	Thr	
	1351				1355					1360						1365

ES 2 429 422 A2

	Lys	Ile	Gln	Asn	Phe	Arg	Val	Tyr	Tyr	Arg	Asp	Ser	Arg	Asn	Pro
	1366				1370					1375					1380
	Leu	Trp	Lys	Gly	Pro	Ala	Lys	Leu	Leu	Trp	Lys	Gly	Glu	Gly	Ala
	1381				1385					1390					1395
5	Val	Val	Ile	Gln	Asp	Asn	Ser	Asp	Ile	Lys	Val	Val	Pro	Arg	Arg
	1396				1400					1405					1410
	Lys	Ala	Lys	Ile	Ile	Arg	Asp	Tyr	Gly	Lys	Gln	Met	Ala	Gly	Asp
	1411				1415					1420					1425
	Asp	Cys	Val	Ala	Ser	Arg	Gln	Asp	Glu	Asp					
10	1426				1430					1435					

Se pueden obtener anticuerpos policlonales contra una proteína del VIH utilizando la molécula de la transcriptasa inversa del VIH de la siguiente secuencia:

SEQ ID NO: 6

15		Ile	Gly	Arg	Asn	Leu	Leu	Thr	Gln	Ile	Gly	Cys	Thr	Leu
		588		590					595					600
	Asn	Phe	Pro	Ile	Ser	Pro	Ile	Glu	Thr	Val	Pro	Val	Lys	Leu
	601				605					610				615
	Pro	Gly	Met	Asp	Gly	Pro	Lys	Val	Lys	Gln	Trp	Pro	Leu	Thr
20	616				620					625				630
	Glu	Lys	Ile	Lys	Ala	Leu	Val	Glu	Ile	Cys	Thr	Glu	Met	Glu
	631				635					640				645
	Glu	Gly	Lys	Ile	Ser	Lys	Ile	Gly	Pro	Glu	Asn	Pro	Tyr	Asn
	646				650					655				660
25	Pro	Val	Phe	Ala	Ile	Lys	Lys	Lys	Asp	Ser	Thr	Lys	Trp	Arg
	661				665					670				675
	Leu	Val	Asp	Phe	Arg	Glu	Leu	Asn	Lys	Arg	Thr	Gln	Asp	Phe
	676				680					685				690
	Glu	Val	Gln	Leu	Gly	Ile	Pro	His	Pro	Ala	Gly	Leu	Lys	Lys
30	691				695					700				705
	Lys	Ser	Val	Thr	Val	Leu	Asp	Val	Gly	Asp	Ala	Tyr	Phe	Ser
	706				710					715				720
	Pro	Leu	Asp	Glu	Asp	Phe	Arg	Lys	Tyr	Thr	Ala	Phe	Thr	Ile
	721				725					730				735
35	Ser	Ile	Asn	Asn	Glu	Thr	Pro	Gly	Ile	Arg	Tyr	Gln	Tyr	Asn
	736				740					745				750
	Leu	Pro	Gln	Gly	Trp	Lys	Gly	Ser	Pro	Ala	Ile	Phe	Gln	Ser
	751				755					760				765
	Met	Thr	Lys	Ile	Leu	Glu	Pro	Phe	Arg	Lys	Gln	Asn	Pro	Asp
40	766				770					775				780
	Val	Ile	Tyr	Gln	Tyr	Met	Asp	Asp	Leu	Tyr	Val	Gly	Ser	Asp
	781				785					790				795
	Glu	Ile	Gly	Gln	His	Arg	Thr	Lys	Ile	Glu	Glu	Leu	Arg	Gln
	781				785					790				795
45	Leu	Leu	Arg	Trp	Gly	Leu	Thr	Thr	Pro	Asp	Lys	Lys	His	Gln
	796				800					805				810
	Glu	Pro	Pro	Phe	Leu	Trp	Met	Gly	Tyr	Glu	Leu	His	Pro	Asp
	811				815					820				825
	Trp	Thr	Val	Gln	Pro	Ile	Val	Leu	Pro	Glu	Lys	Asp	Ser	Trp
50	826				830					835				840
	Val	Asn	Asp	Ile	Gln	Lys	Leu	Val	Gly	Lys	Leu	Asn	Trp	Ala
	841				845					850				855

	Gln	Ile	Tyr	Pro	Gly	Ile	Lys	Val	Arg	Gln	Leu	Cys	Lys	Leu	Leu
	856				860					865					870
	Arg	Gly	Thr	Lys	Ala	Leu	Thr	Glu	Val	Ile	Pro	Leu	Thr	Glu	Glu
	871				875					880					885
5	Ala	Glu	Leu	Glu	Leu	Ala	Glu	Asn	Arg	Glu	Ile	Leu	Lys	Glu	Pro
	886				890					895					900
	Val	His	Gly	Val	Tyr	Tyr	Asp	Pro	Ser	Lys	Asp	Leu	Ile	Ala	Glu
	901				905					910					915
	Ile	Gln	Lys	Gln	Gly	Gln	Gly	Gln	Trp	Thr	Tyr	Gln	Ile	Tyr	Gln
10	916				920					925					930
	Glu	Pro	Phe	Lys	Asn	Leu	Lys	Thr	Gly	Lys	Tyr	Ala	Arg	Met	Arg
	931				935					940					945
	Gly	Ala	His	Thr	Asn	Asp	Val	Lys	Gln	Leu	Thr	Glu	Ala	Val	Gln
	946				950					955					960
15	Lys	Ile	Thr	Thr	Glu	Ser	Ile	Val	Ile	Trp	Gly	Lys	Thr	Pro	Lys
	961				965					970					975
	Phe	Lys	Leu	Pro	Ile	Gln	Lys	Glu	Thr	Trp	Glu	Thr	Trp	Trp	Thr
	976				980					985					990
	Glu	Tyr	Trp	Gln	Ala	Thr	Trp	Ile	Pro	Glu	Trp	Glu	Phe	Val	Asn
20	991				995					1000					1005
	Thr	Pro	Pro	Leu	Val	Lys	Leu	Trp	Tyr	Gln	Leu	Glu	Lys	Glu	Pro
	1006				1010					1015					1020
	Ile	Val	Gly	Ala	Glu	Thr	Phe	Tyr	Val	Asp	Gly	Ala	Ala	Asn	Arg
	1021				1025					1030					1035
25	Glu	Thr	Lys	Leu	Gly	Lys	Ala	Gly	Tyr	Val	Thr	Asn	Arg	Gly	Arg
	1036				1040					1045					1050
	Gln	Lys	Val	Val	Thr	Leu	Thr	Asp	Thr	Thr	Asn	Gln	Lys	Thr	Glu
	1051				1055					1060					1065
	Leu	Gln	Ala	Ile	Tyr	Leu	Ala	Leu	Gln	Asp	Ser	Gly	Leu	Glu	Val
30	1066				1070					1075					1080
	Asn	Ile	Val	Thr	Asp	Ser	Gln	Tyr	Ala	Leu	Gly	Ile	Ile	Gln	Ala
	1081				1085					1090					1095
	Gln	Pro	Asp	Gln	Ser	Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Asn	Gln	Ile	Ile	Glu
	1096				1100					1105					1110
35	Gln	Leu	Ile	Lys	Lys	Glu	Lys	Val	Tyr	Leu	Ala	Trp	Val	Pro	Ala
	1111				1115					1120					1125
	His	Lys	Gly	Ile	Gly	Gly	Asn	Glu	Gln	Val	Asp	Lys	Leu	Val	Ser
	1126				1130					1135					1140
	Ala	Gly	Ile	Arg	Lys	Val	Leu								
40	1141				1145										1147

Se puede describir un procedimiento ilustrativo de la preparación de los anticuerpos policlonales de partida contra una proteína del VIH como sigue. 7-9 días antes de tomar las muestras de sangre, a los conejos se les administran entre 1-3 inyecciones intravenosas del antígeno deseado, para incrementar el nivel de anticuerpos policlonales en el torrente sanguíneo de los conejos. Tras la inmunización, se toman muestras de sangre para determinar el nivel de anticuerpos. Típicamente, se alcanza el nivel máximo de reacción inmune del antígeno soluble en un plazo de entre 40 y 60 días después de la primera inyección del antígeno. Una vez concluido el primer ciclo de inmunización, los

conejos son sometidos a un período de rehabilitación de 30 días, tras el cual se realiza una reinmunización con otras 1-3 inyecciones intravenosas.

Para obtener un antisuero que contiene los anticuerpos deseados, se toman muestras de sangre de los conejos inmunizados y se colocan en un tubo de centrifugación de 50 ml.

- 5 Se retiran los coágulos de producto formados sobre los laterales del tubo con una espátula de madera, y se coloca una varilla en el coágulo del centro del tubo. La sangre se coloca luego en un refrigerador durante una noche a una temperatura de alrededor de 40°C. Al día siguiente, se retira el coágulo de la espátula y el líquido remanente es centrifugado durante 10 minutos a 13.000 revoluciones por minuto. El fluido sobrenadante
- 10 es el antisuero objetivo. El antisuero obtenido generalmente es amarillo. Se agrega 20% de NaN_3 (concentración en peso) al antisuero hasta alcanzar una concentración final de 0,02% y se le mantiene en estado congelado a una temperatura de -20°C o sin NaN_3 a una temperatura de -70°C antes de utilizarlo. Para separar los anticuerpos objetivo contra la proteína del VIH del antisuero, es adecuada la siguiente secuencia de absorción en
- 15 fase sólida:

- Se diluyen 10 ml del antisuero de conejos dos veces con NaCl 0,15 M, después de lo cual se agregan 6,26 g de Na_2SO_4 , se mezcla y se incuba durante 12-16 horas a 4°C. El sedimento se retira mediante centrifugación, se diluye en 10 ml de tampón de fosfato y se dializa contra el mismo tampón durante una noche a temperatura ambiente. Después de
- 20 que se retira el sedimento, se aplica la solución a una columna de DEAE-celulosa equilibrada con tampón fosfato. Se determina la fracción de anticuerpos midiendo la densidad óptica del eluato a 280 nm.

- Los anticuerpos en crudo aislados son purificados utilizando un método de cromatografía de afinidad fijando los anticuerpos obtenidos a la proteína del VIH localizada sobre la
- 25 matriz insoluble del medio de cromatografía, con posterior elución mediante soluciones salinas acuosas concentradas.

- La solución tampón resultante se utiliza como la solución inicial del proceso homeopático de dilución utilizado para preparar la forma activada potenciada de los anticuerpos. La concentración preferida de la solución matriz inicial de los anticuerpos policlonales de
- 30 conejo anti-proteína del VIH purificados mediante antígeno es de 0,5 a 5,0 mg/ml, preferiblemente, de 2,0 a 3,0 mg/ml.

Se puede preparar la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra una proteína del VIH a partir de una solución inicial mediante potenciación homeopática, preferiblemente utilizando el método de disminución proporcional de la concentración por medio de

diluciones seriadas de 1 parte de cada solución precedente (comenzando con la solución inicial) en 9 partes (para la dilución decimal) o en 99 partes (para la dilución centesimal) o en 999 partes (para la dilución milesimal) de un disolvente neutro, comenzando con una concentración de la solución inicial del anticuerpo en el disolvente, preferiblemente, agua o una mezcla de agua-alcohol etílico, en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5,0 mg/ml, acopladas a un impacto externo. Preferiblemente, el impacto externo implica múltiples agitaciones verticales (dinamización) de cada dilución. Preferiblemente, se utilizan recipientes individuales en cada dilución subsiguiente hasta alcanzar el nivel requerido de potencia, o el factor de dilución requerido. Este método cuenta con amplia aceptación en la técnica de la homeopatía. Véase, por ejemplo, V. Schwabe "*Homeopathic medicines*", M., 1.967, p. 14-29, incorporado por referencia en la presente memoria para los fines expuestos.

Por ejemplo, para preparar una dilución 12-centesimal (denominada C12), se diluye una parte de la solución matriz inicial de los anticuerpos contra una proteína del VIH con una concentración de 3,0 mg/ml en 99 partes de un disolvente neutro acuoso o acuoso-alcohólico (preferiblemente, alcohol etílico al 15%) y luego se agita verticalmente muchas veces (10 y más) para obtener la dilución centesimal 1ª (denominada C1). La 2ª dilución centesimal 2ª (C2) se prepara a partir de la dilución centesimal 1ª C1. Este procedimiento se repite 11 veces para preparar la dilución centesimal 12ª C12. Así, la dilución centesimal 12ª C12 representa una solución obtenida mediante 12 diluciones seriadas de una parte de la solución matriz inicial de anticuerpos contra el interferón gamma con una concentración de 3,0 mg/ml en 99 partes de un disolvente neutro en recipientes diferentes, lo que es equivalente a la dilución homeopática centesimal C12. Se llevan a cabo procedimientos similares con el factor de dilución pertinente para obtener las diluciones C30, C50 y C 200. Las diluciones intermedias se pueden probar en un modelo biológico adecuado para comprobar su actividad. La forma activada-potenciada preferida de la composición de la invención es una mezcla de diluciones C12, C30 y C50 o diluciones C12, C30 y C200. Cuando se utiliza la mezcla de diversas diluciones homeopáticas (principalmente centesimales) de la sustancia activa como componente líquido biológicamente activo, cada componente de la composición (por ejemplo, C12, C30, C50, C200) se prepara de forma individual según el procedimiento anteriormente descrito que se obtiene la penúltima dilución (por ejemplo, hasta C11, C29 y C199, respectivamente) y luego se agrega una parte de cada componente en un recipiente de acuerdo con la composición de la mezcla y se mezcla con la cantidad necesaria del disolvente (por ejemplo, con 97 partes en el caso de una dilución centesimal).

Es posible utilizar la sustancia activa como una mezcla de diversas diluciones homeopáticas, por ejemplo, decimales y/o centesimales (D20, C30, C100 o C12, C30, C50 o C12, C30, C200, etc.), cuya eficiencia se determina experimentalmente evaluando la dilución en un modelo biológico adecuado, por ejemplo, en los modelos descritos en los ejemplos incluidos en la presente memoria.

En el curso de la potenciación y disminución de la concentración, se puede sustituir la agitación vertical por una exposición externa a ultrasonidos, un campo electromagnético o cualquier procedimiento similar de impacto externo aceptado en la técnica de la homeopatía.

Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención puede tener la forma de un líquido o de una forma sólida de dosificación unitaria. El vehículo líquido preferido es agua o una mezcla de agua-alcohol etílico.

Se puede preparar la forma sólida de dosificación unitaria de la composición farmacéutica de la invención impregnando un vehículo sólido farmacéuticamente aceptable con la mezcla de las soluciones acuosas o acuosas-alcohólicas de la forma activada potenciada de los componentes activos. Alternativamente, el vehículo se puede impregnar de forma consecutiva con cada una de las diluciones necesarias. Ambos órdenes de impregnación son aceptables.

Preferiblemente, la composición farmacéutica en la forma sólida de dosificación unitaria se prepara a partir de gránulos del vehículo farmacéuticamente aceptable, previamente saturado con las diluciones acuosas o acuosas-alcohólicas de la forma activada potenciada de los anticuerpos contra una proteína del VIH. La forma sólida de dosificación puede ser cualquier forma conocida en la técnica farmacéutica, lo que incluye un comprimido, una cápsula, una pastilla y otras formas. Como ingredientes farmacéuticos inactivos se puede utilizar glucosa, sacarosa, maltosa, almidón, isomaltosa, isomalta y otros mono, oligo y polisacáridos utilizados en la producción de fármacos, al igual que mezclas tecnológicas de los ingredientes farmacéuticos inactivos que anteceden con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, isomalta, crospovidona, ciclamato sódico, sacarina sódica, ácido cítrico anhidro, etc.), incluidos los agentes lubricantes, disgregantes, aglutinantes y colorantes. Los vehículos preferidos son lactosa e isomalta. La forma de dosificación farmacéutica puede además incluir excipientes farmacéuticos tradicionales, por ejemplo, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y ácido cítrico.

Para preparar la forma sólida de uso oral, se impregnan gránulos de lactosa de 100-300 µm con soluciones acuosas o acuosas-alcohólicas de la forma activada-potenciada de los anticuerpos contra una proteína del VIH en una relación de 1 kg de la solución del anticuerpo por cada 5 ó 10 kg de lactosa (1:5 a 1:10). Para llevar a cabo la impregnación, los gránulos de lactosa son expuestos a irrigación por saturación en el lecho fluido en ebullición de una planta de lecho en ebullición (por ejemplo, "Hüttlin Pilotlab" de Hüttlin GmbH) y son posteriormente secados con un flujo de aire caliente a una temperatura inferior a 40°C. Se coloca la cantidad estimada de los gránulos secos (10 a 34 partes en peso) saturados con la forma activada potenciada de los anticuerpos en el mezclador y se mezcla con 25 a 45 partes en peso de lactosa pura "no saturada" (utilizada con el fin de disminuir los costes y simplificar y acelerar el proceso tecnológico sin disminuir la eficiencia del tratamiento), conjuntamente con 0,1 a 1 partes en peso de estearato de magnesio y 3 a 10 partes en peso de celulosa microcristalina. La masa de comprimido obtenida es uniformemente mezclada y comprimida por prensado directo en seco (por ejemplo, en una prensa de comprimidos Korsch – XL 400) para formar píldoras redondas de entre 150 y 500 mg, preferiblemente, de 300 mg. Luego de su compresión, se obtienen píldoras de 300 mg que son saturadas con una solución acuosa-alcohólica (3,0-6,0 mg/píldora) de la forma activada-potenciada de anticuerpos contra una proteína del VIH en forma de una mezcla de diluciones centesimales homeopáticas C12, C30 y C50 o una mezcla de diluciones centesimales homeopáticas C12, C30 y C200.

Aun cuando la invención no está limitada por una teoría específica, se cree que la forma activada potenciada de los anticuerpos aquí descrita no contiene la forma molecular del anticuerpo en una cantidad suficiente para tener una actividad biológica atribuible a esta forma molecular. La actividad biológica del fármaco de combinación (composición farmacéutica) de la invención está ampliamente demostrada en los ejemplos adjuntos.

Preferiblemente, la combinación de la invención se administra de una vez al día a cuatro veces al día, preferiblemente dos veces al día, y cada administración incluye una o dos formas unitarias combinadas de dosificación.

La invención será ahora ilustrada haciendo referencia a los ejemplos adjuntos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1.

La evaluación de la actividad antirretroviral de la dosis ultrabaja de los anticuerpos policlonales de conejo contra la proteína p24 de la nucleocápsida del VIH (proteína P24) (una mezcla de diluciones homeopáticas C12+C30+C50), se llevó a cabo usando las células mononucleares de la sangre periférica humana infectadas con la cepa VIH-LAI in vitro. Como producto de comparación se usó azidotimidina (Sigma - AZ169-100 mg, Lot 107 K1578).

Las células mononucleares de sangre periférica humana fueron aisladas de la sangre de un donante sano seronegativo por centrifugación en un gradiente de densidad Ficoll-Hypaque. Las células se estimularon durante 3 días con 1 µg/ml de fitohemaglutinina P y 5 UI/ml de interleuquina-2 humana recombinante en medio RPMI1640 (DIFCO) suplementado con 10% de suero bovino fetal (el complemento fue eliminado calentándose durante 45 minutos a 56°C), 1% de solución de antibióticos (PSN de Gibco que contiene 50 µg/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomicina y 100 µg/ml de neomicina).

A fin de evaluar la actividad antirretroviral, los productos se colocaron en un pocillo 15-30 minutos después de la infección de las células con la cepa VIH-1-LAI a una dosis de 100 TCID₅₀ (50 µl de inóculo de la cepa VIH-1-LAI). Los fluidos sobrenatantes utilizados para evaluar el efecto de los productos sobre la inhibición de la replicación del VIH también se recogieron en el día 7 después de la infección de las células.

Antes de colocarlos en un pocillo, que contenía 150 µl de cultivo celular, la dosis ultrabaja de anticuerpos contra la proteína p24 se diluyó con el medio RPMI1640 (DIFCO) en una dilución cuádruple (hasta obtener una dilución de 1/4) hasta un volumen final de 50 µl. La azidotimidina se diluyó con medio RPMI1640 (DIFCO) para obtener una concentración 8 nM.

La eficacia de los productos se estableció por la inhibición de la replicación del VIH que fue evaluada por la actividad de la transcriptasa inversa del VIH en el fluido sobrenadante de las células mononucleares de sangre periférica humana usando el kit VIH RT RetroSys fabricado por INNOVAGEN (Lot 10-059C). El fluido sobrenadante de las células, al cual no se le inocularon los productos de prueba o azidotimidina, se usó como control para calcular el porcentaje de inhibición de la replicación del VIH (véase la Tabla 1).

Tabla 1.

Actividad antirretroviral de la dosis ultrabaja de anticuerpos a la proteína p24 usando células mononucleares de sangre periférica infectadas con la cepa VIH-1-LAI in vitro

Producto	Relación Medio de dilución RPMI1640 (DIFCO)	Inhibición de la actividad de la transcriptasa inversa del VIH (% respecto al control)
		Día 7
Dosis ultrabajas de anticuerpos contra la proteína p24	1/4	63±17
Azidotimidina (8 nM)	—	58±7

- 5 Así, este modelo experimental demostró la actividad antirretroviral de la dosis ultrabaja de anticuerpos policlonales de conejo contra la proteína p24 de la nucleocápsida del VIH (una mezcla de diluciones homeopáticas C12+C30+C50).

Ejemplo 2 (macrófagos; transcriptasa inversa; régimen de prevención)

Lista de abreviaturas:

- 10 - TCID₅₀ significa 50% de Dosis Infecciosa de Cultivo de Tejidos.

La evaluación de la actividad antirretroviral de la dosis ultrabaja de anticuerpos policlonales de conejo contra la proteína p24 de la nucleocápsida del VIH (proteína P24) (una mezcla de diluciones homeopáticas C12+C30+C50), se realizó usando macrófagos obtenidos de las células mononucleares de sangre periférica humana e infectadas con la
 15 cepa VIH-1-Ba-L in vitro. La azidotimidina (Sigma - AZ169-100 mg, Lot 107 K1578) se usó como producto de comparación.

Los macrófagos de sangre periférica humana se obtuvieron de las células mononucleares de sangre periférica humana aisladas de la sangre de un donante sano seronegativo por centrifugación en un gradiente de densidad Ficoll-Hypaque. Las células mononucleares
 20 de sangre periférica humana se cultivaron durante 3 días en el medio RPMI1640 (DIFCO), suplementado con 10% de suero fetal de ternera (el complemento se eliminó calentando durante 45 minutos a 56°C), 1% de solución de antibióticos (PSN de Gibco que contenía 50 µg/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomycin y 100 µg/ml de neomicina), 15 ng/ml de GM-CSF (factor estimulador de colonias granulocítico -

macrofágico). Entonces las células se transfirieron a placas de cultivo (150000 células/pocillo en una placa de 48 pocillos), se cultivaron durante 7 días junto con 1 ng/ml de GM-CSF (factor estimulador de colonias granulocítico - macrofágico) y 10 ng/ml de M-CSF (factor estimulador de colonias macrofágico) de tal modo que las células se
5 diferenciaron completamente en macrófagos.

A fin de evaluar la actividad antirretroviral, se colocaron los productos en un pocillo 24 horas antes de la infección de las células con la cepa VIH-1-Ba-L a una dosis de 1000 TCID₅₀ (100 µl de inóculo de la cepa VIH-1-Ba-L), así como en los días 3, 7, 10, 14, 17 después de la infección. Los fluidos sobrenadantes utilizados para evaluar el efecto de los
10 productos sobre la inhibición de la replicación del VIH también se recogieron en los días 3, 7, 10, 14, 17 después de la infección de las células.

Antes de colocarlos en un pocillo, que contenía 750 µl de cultivo celular, la dosis ultrabaja de anticuerpos contra la proteína p24 se diluyó con el medio RPMI1640 (DIFCO) en una dilución cuádruple (hasta obtener una dilución de 1/4) hasta un volumen final de 250 µl. La
15 azidotimidina se diluyó con medio RPMI1640 (DIFCO) para obtener una concentración 8 nM.

La eficacia de los productos se estableció por la inhibición de la replicación del VIH que fue evaluada por la actividad de la transcriptasa inversa del VIH en el fluido sobrenadante de las células mononucleares de sangre periférica humana usando el kit VIH RT
20 RetroSys fabricado por INNOVAGEN (Lot 10-059C). El fluido sobrenadante de las células, al cual no se le inocularon los productos de prueba o azidotimidina, se usó como control para calcular el porcentaje de inhibición de la replicación del VIH (véase la Tabla 2).

Tabla 2.

25 Actividad antirretroviral de la dosis ultrabaja de anticuerpos contra la proteína p24 usando macrófagos de sangre periférica humana infectada con la cepa VIH-1-Ba-L in vitro

Producto	Relación del Medio de dilución RPMI1640 (DIFCO)	Inhibición de la actividad de la transcriptasa inversa del VIH (% respecto al control)		
		Día 14	Día 17	Día 21
Dosis ultrabajas de anticuerpos contra la proteína p24	1/4	41±9	27±2	27±5
Azidotimidina (8 nM)	—	82±2	54±1	41±1

Así, este modelo experimental demostró la actividad antirretroviral de la dosis ultrabaja de anticuerpos policlonales de conejo contra la proteína p24 de la nucleocápsida del VIH (una mezcla de diluciones homeopáticas C12+C30+C50).

Ejemplo 3.

- 5 La evaluación de la actividad antirretroviral de la dosis ultrabaja de anticuerpos policlonales de conejo contra la proteasa del VIH-1 (una mezcla de diluciones homeopáticas C12+C30+C50) (a la que se hará referencia de aquí en adelante como “dosis ultrabaja de anticuerpos contra la proteasa del VIH-1), se llevó a cabo usando células mononucleares de sangre periférica humana infectadas con la cepa VIH-1-LAI in
10 vitro. La azidotimidina (Sigma - AZ169-100 mg, Lot 107 K1578) se usó como producto de comparación).

- Las células mononucleares de sangre periférica humana se aislaron de la sangre de un donante sano seronegativo por centrifugación en un gradiente de densidad Ficoll-Hypaque. Las células se estimularon durante 3 días con 1 µg/ml de fitohemaglutinina P y
15 5 UI/ml de interleuquina-2 humana recombinante en medio RPMI1640 (DIFCO), suplementado con 10% de suero fetal de ternera (el complemento se eliminó calentando durante 45 minutos a 56°C), 1% de solución de antibióticos (PSN de Gibco que contenía 50 µg/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomycin y 100 µg/ml de neomicina).

- A fin de evaluar la actividad antirretroviral, se colocaron los productos en un pocillo 15-30
20 minutos después de la infección de las células con la cepa VIH-1-LAI a una dosis de 100 TCID₅₀ (50 µl de inóculo de la cepa VIH-1-LAI). Los fluidos sobrenadantes utilizados para evaluar el efecto de los productos sobre la inhibición de la replicación del VIH también se recogieron en el día 7 después de la infección de las células.

- Antes de colocarlos en un pocillo, que contenía 150 µl de cultivo celular, la dosis ultrabaja
25 de anticuerpos contra la proteasa del VIH-1 se diluyó con medio RPMI1640 (DIFCO) en una dilución cuádruple (hasta obtener una dilución de 1/4) hasta un volumen final de 50 µl. La azidotimidina se diluyó con medio RPMI1640 (DIFCO) para obtener una concentración 8 nM.

- La eficacia de los productos se estableció por la inhibición de la replicación del VIH que
30 fue evaluada por la actividad de la transcriptasa inversa del VIH en el fluido sobrenadante de las células mononucleares de sangre periférica humana usando el kit VIH RT RetroSys fabricado por INNOVAGEN (Lot 10-059C). El fluido sobrenadante de las células, al cual no se le inocularon los productos de prueba o azidotimidina, se usó como

control para calcular el porcentaje de inhibición de la replicación del VIH (véase la Tabla 3).

Tabla 3.

Actividad antirretroviral de la dosis ultrabaja de anticuerpos contra la proteasa del VIH-1 usando células mononucleares de sangre periférica humana infectadas con la cepa VIH-1-LAI in vitro

Producto	Relación Medio de dilución RPMI1640 (DIFCO)	Inhibición de la actividad de la transcriptasa inversa del VIH (% respecto al control)
		Día 7
Dosis ultrabajas de anticuerpos contra la proteasa del VIH-1	1/4	60±4
Azidotimidina (8 nM)	—	58±7

Así, este modelo experimental demostró la actividad antirretroviral de la dosis ultrabaja de anticuerpos policlonales de conejo contra la proteasa del VIH-1 (una mezcla de diluciones homeopáticas C12+C30+C50).

Ejemplo 4 (macrófagos; transcriptasa inversa; régimen de prevención)

Lista de abreviaturas:

- TCID₅₀ significa 50% de Dosis Infectiva de Cultivo de Tejidos.

La evaluación de la actividad antirretroviral de la dosis ultrabaja de anticuerpos policlonales de conejo contra la proteasa del VIH-1 (una mezcla de diluciones homeopáticas C12+C30+C50) (a la que se hará referencia de aquí en adelante como “dosis ultrabaja de anticuerpos contra la proteasa del VIH-1), se realizó usando macrófagos, obtenidos de las células mononucleares de sangre periférica humana e infectados con la cepa VIH-1-Ba-L in vitro. La azidotimidina (Sigma - AZ169-100 mg, Lot 107 K1578) se usó como producto de comparación.

Los macrófagos de sangre periférica humana se obtuvieron de las células mononucleares de sangre periférica humana aisladas de la sangre de un donante sano seronegativo por centrifugación en un gradiente de densidad Ficoll-Hypaque. Las células mononucleares de sangre periférica humana se cultivaron durante 3 días en medio RPMI1640 (DIFCO),

suplementado con 10% de suero fetal de ternera (el complemento se eliminó calentando durante 45 minutos a 56°C), 1% de solución de antibióticos (PSN de Gibco que contenía 50 µg/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomicina y 100 µg/ml de neomicina), 15 ng/ml de GM-CSF (factor estimulador de colonias granulocítico - macrofágico). Entonces las

5 células se transfirieron a placas de cultivo (150000 células/pocillo en una placa de 48 pocillos), se cultivaron durante 7 días junto con 1 ng/ml de GM-CSF (factor estimulador de colonias granulocítico - macrofágico) y 10 ng/ml de M-CSF (factor estimulador de colonias macrofágico) de tal modo que las células se diferenciaron completamente en macrófagos.

- 10 A fin de evaluar la actividad antirretroviral, se colocaron los productos en un pocillo 24 horas antes de la infección de las células con la cepa VIH-1-Ba-L a una dosis de 1000 TCID₅₀ (100 µl de inóculo de la cepa VIH-1-Ba-L), así como en los días 3, 7, 10, 14, 17 después de la infección. Los fluidos sobrenadantes utilizados para evaluar el efecto de los productos sobre la inhibición de la replicación del VIH también se recogieron en los días
- 15 3, 7, 10, 14, 17 después de la infección de las células.

Antes de colocarlos en un pocillo, que contenía 750 µl de cultivo celular, la dosis ultrabaja de anticuerpos contra la proteasa del VIH-1 se diluyó con medio RPMI1640 (DIFCO) en una dilución cuádruple (hasta obtener una dilución de 1/4) hasta un volumen final de 250 µl. La azidotimidina se diluyó con medio RPMI1640 (DIFCO) para obtener una

20 concentración 8 nM.

La eficacia de los productos se estableció por la inhibición de la replicación del VIH que fue evaluada por la actividad de la transcriptasa inversa del VIH en el fluido sobrenadante de las células mononucleares de sangre periférica humana usando el kit VIH RT RetroSys fabricado por INNOVAGEN (Lot 10-059C). El fluido sobrenadante de las

25 células, al cual no se le inocularon los productos de prueba o azidotimidina, se usó como control para calcular el porcentaje de inhibición de la replicación del VIH (véase la Tabla 4).

Tabla 4.

Actividad antirretroviral de la dosis ultrabaja de anticuerpos contra la proteasa del VIH-1 usando macrófagos de sangre periférica humana infectados con la cepa -1-Ba-L in vitro

30

Producto	Relación del Medio de dilución RPMI1640 (DIFCO)	Inhibición de la actividad de la transcriptasa inversa del VIH (% respecto al control)		
		Día 14	Día 17	Día 21

Dosis ultrabajas de anticuerpos contra la proteasa del VIH-1	1/4	70±8	53±3	34±4
Azidotimidina (8 nM)	—	82±2	54±1	41±1

Así, este modelo experimental demostró la actividad antirretroviral de la dosis ultrabaja de anticuerpos policlonales de conejo contra la proteasa del VIH-1 (una mezcla de diluciones homeopáticas C12+C30+C50).

5 Lo que se reivindica es:

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra una proteína del VIH, en la que la proteína del VIH es la proteasa del VIH.
5
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteasa del VIH está en forma de una mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30, y C50 impregnadas sobre un vehículo sólido.
10
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteasa del VIH está en forma de una mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30, y C200 impregnadas sobre un vehículo sólido
15
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteasa del VIH es un anticuerpo monoclonal, policlonal o natural.
20
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteasa del VIH es un anticuerpo policlonal.
- 25 6. Un método para preparar la composición farmacéutica según la reivindicación 1, en el que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteasa del VIH está preparada mediante diluciones centesimales sucesivas acopladas a la agitación de cada dilución.
- 30 7. El método según la reivindicación 6, en el que la composición farmacéutica según la reivindicación 1 se prepara proporcionando una una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la proteasa del VIH, preparada mediante dilución repetida consecutiva y agitación múltiple de cada una de las soluciones obtenidas de acuerdo con la tecnología homeopática, y luego o bien combinando las soluciones potenciadas mezclándolas, o,
35 alternativamente, impregnando la masa de un vehículo con dicha solución combinada o con las soluciones de forma separada.

8. Uso de una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para preparar un medicamento destinado al tratamiento y la prevención de enfermedades causadas por el VIH.

5 9. El uso según la reivindicación 8, en el que dicha enfermedad causada por el VIH es el SIDA.

10. El uso según la reivindicación 8 ó 9, en el que el medicamento se prepara para que la composición farmacéutica sea administrada en una o dos formas unitarias de dosificación, para que cada una de las formas de dosificación sea administrada de una vez al día a cuatro veces al día.

LISTA DE SECUENCIAS

```

<110> Epshtein, Oleg Ilich
<120> Composición farmacéutica y métodos para el tratamiento y la
      prevención de enfermedades causadas por el VIH o asociadas
      con el VIH
<130> 841-029-PCT
<140> PCT/IB2011/002369
<141> 2011-07-15
<150> RU2010133048
<151> 2010-08-06
<160> 6
<170> BiSSAP 1.0

<210> 1
<211> 1435
<212> PRT
<213> Virus de la inmunodeficiencia humana 1

<220>
<221> SOURCE
<222> 1..1435
<223> /tipo_molécula="proteína"
      /nota="grupo M subtipo B (aislado HXB2) "
      /organismo="Virus de la inmunodeficiencia humana 1"

<400> 1
Met Gly Ala Arg Ala Ser Val Leu Ser Gly Gly Glu Leu Asp Arg Trp
1      5      10      15
Glu Lys Ile Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys Lys Tyr Lys Leu Lys
      20      25      30
His Ile Val Trp Ala Ser Arg Glu Leu Glu Arg Phe Ala Val Asn Pro
      35      40      45
Gly Leu Leu Glu Thr Ser Glu Gly Cys Arg Gln Ile Leu Gly Gln Leu
      50      55      60
Gln Pro Ser Leu Gln Thr Gly Ser Glu Glu Leu Arg Ser Leu Tyr Asn
65      70      75      80
Thr Val Ala Thr Leu Tyr Cys Val His Gln Arg Ile Glu Ile Lys Asp
      85      90      95
Thr Lys Glu Ala Leu Asp Lys Ile Glu Glu Gln Asn Lys Ser Lys
      100     105     110
Lys Lys Ala Gln Gln Ala Ala Ala Asp Thr Gly His Ser Asn Gln Val
      115     120     125
Ser Gln Asn Tyr Pro Ile Val Gln Asn Ile Gln Gly Gln Met Val His
      130     135     140
Gln Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp Val Lys Val Val Glu
145     150     155     160
Glu Lys Ala Phe Ser Pro Glu Val Ile Pro Met Phe Ser Ala Leu Ser
      165     170     175
Glu Gly Ala Thr Pro Gln Asp Leu Asn Thr Met Leu Asn Thr Val Gly
      180     185     190
Gly His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu Lys Glu Thr Ile Asn Glu Glu
      195     200     205
Ala Ala Glu Trp Asp Arg Val His Pro Val His Ala Gly Pro Ile Ala
210     215     220
Pro Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg Gly Ser Asp Ile Ala Gly Thr Thr
225     230     235     240

```

ES 2 429 422 A2

Ser	Thr	Leu	Gln	Glu	Gln	Ile	Gly	Trp	Met	Thr	Asn	Asn	Pro	Pro	Ile	
				245					250					255		
Pro	Val	Gly	Glu	Ile	Tyr	Lys	Arg	Trp	Ile	Ile	Leu	Gly	Leu	Asn	Lys	
			260					265					270			
Ile	Val	Arg	Met	Tyr	Ser	Pro	Thr	Ser	Ile	Leu	Asp	Ile	Arg	Gln	Gly	
		275					280					285				
Pro	Lys	Glu	Pro	Phe	Arg	Asp	Tyr	Val	Asp	Arg	Phe	Tyr	Lys	Thr	Leu	
	290					295					300					
Arg	Ala	Glu	Gln	Ala	Ser	Gln	Glu	Val	Lys	Asn	Trp	Met	Thr	Glu	Thr	
305					310					315					320	
Leu	Leu	Val	Gln	Asn	Ala	Asn	Pro	Asp	Cys	Lys	Thr	Ile	Leu	Lys	Ala	
				325					330					335		
Leu	Gly	Pro	Ala	Ala	Thr	Leu	Glu	Glu	Met	Met	Thr	Ala	Cys	Gln	Gly	
		340						345					350			
Val	Gly	Gly	Pro	Gly	His	Lys	Ala	Arg	Val	Leu	Ala	Glu	Ala	Met	Ser	
	355						360					365				
Gln	Val	Thr	Asn	Ser	Ala	Thr	Ile	Met	Met	Gln	Arg	Gly	Asn	Phe	Arg	
	370					375					380					
Asn	Gln	Arg	Lys	Ile	Val	Lys	Cys	Phe	Asn	Cys	Gly	Lys	Glu	Gly	His	
385					390					395					400	
Thr	Ala	Arg	Asn	Cys	Arg	Ala	Pro	Arg	Lys	Lys	Gly	Cys	Trp	Lys	Cys	
			405						410					415		
Gly	Lys	Glu	Gly	His	Gln	Met	Lys	Asp	Cys	Thr	Glu	Arg	Gln	Ala	Asn	
		420						425					430			
Phe	Leu	Arg	Glu	Asp	Leu	Ala	Phe	Leu	Gln	Gly	Lys	Ala	Arg	Glu	Phe	
	435						440					445				
Ser	Ser	Glu	Gln	Thr	Arg	Ala	Asn	Ser	Pro	Thr	Arg	Arg	Glu	Leu	Gln	
	450					455					460					
Val	Trp	Gly	Arg	Asp	Asn	Asn	Ser	Pro	Ser	Glu	Ala	Gly	Ala	Asp	Arg	
465					470					475					480	
Gln	Gly	Thr	Val	Ser	Phe	Asn	Phe	Pro	Gln	Val	Thr	Leu	Trp	Gln	Arg	
			485						490					495		
Pro	Leu	Val	Thr	Ile	Lys	Ile	Gly	Gly	Gln	Leu	Lys	Glu	Ala	Leu	Leu	
		500						505					510			
Asp	Thr	Gly	Ala	Asp	Asp	Thr	Val	Leu	Glu	Glu	Met	Ser	Leu	Pro	Gly	
	515						520					525				
Arg	Trp	Lys	Pro	Lys	Met	Ile	Gly	Gly	Ile	Gly	Gly	Phe	Ile	Lys	Val	
	530				535						540					
Arg	Gln	Tyr	Asp	Gln	Ile	Leu	Ile	Glu	Ile	Cys	Gly	His	Lys	Ala	Ile	
545					550					555					560	
Gly	Thr	Val	Leu	Val	Gly	Pro	Thr	Pro	Val	Asn	Ile	Ile	Gly	Arg	Asn	
			565						570					575		
Leu	Leu	Thr	Gln	Ile	Gly	Cys	Thr	Leu	Asn	Phe	Pro	Ile	Ser	Pro	Ile	
		580						585					590			
Glu	Thr	Val	Pro	Val	Lys	Leu	Lys	Pro	Gly	Met	Asp	Gly	Pro	Lys	Val	
	595						600					605				
Lys	Gln	Trp	Pro	Leu	Thr	Glu	Gly	Lys	Ile	Lys	Ala	Leu	Val	Glu	Ile	
	610					615					620					
Cys	Thr	Glu	Met	Glu	Lys	Glu	Gly	Lys	Ile	Ser	Lys	Ile	Gly	Pro	Glu	
625					630					635					640	
Asn	Pro	Tyr	Asn	Thr	Pro	Val	Phe	Ala	Ile	Lys	Lys	Lys	Asp	Ser	Thr	
			645						650					655		
Lys	Trp	Arg	Lys	Leu	Val	Asp	Phe	Arg	Glu	Leu	Asn	Lys	Arg	Thr	Gln	
		660					665						670			
Asp	Phe	Trp	Glu	Val	Gln	Leu	Gly	Ile	Pro	His	Pro	Ala	Gly	Leu	Lys	
	675						680					685				
Lys	Lys	Lys	Ser	Val	Thr	Val	Leu	Asp	Val	Gly	Asp	Ala	Tyr	Phe	Ser	
	690					695					700					
Val	Pro	Leu	Asp	Glu	Asp	Phe	Arg	Lys	Tyr	Thr	Ala	Phe	Thr	Ile	Pro	
705					710					715					720	
Ser	Ile	Asn	Asn	Glu	Thr	Pro	Gly	Ile	Arg	Tyr	Gln	Tyr	Asn	Val	Leu	
			725						730					735		
Pro	Gln	Gly	Trp	Lys	Gly	Ser	Pro	Ala	Ile	Phe	Gln	Ser	Ser	Met	Thr	

ES 2 429 422 A2

				740						745				750			
Lys	Ile	Leu	Glu	Pro	Phe	Arg	Lys	Gln	Asn	Pro	Asp	Ile	Val	Ile	Tyr		
		755					760					765					
Gln	Tyr	Met	Asp	Asp	Leu	Tyr	Val	Gly	Ser	Asp	Leu	Glu	Ile	Gly	Gln		
		770				775					780						
His	Arg	Thr	Lys	Ile	Glu	Leu	Arg	Gln	His		Leu	Leu	Arg	Trp	Gly		
785					790					795					800		
Leu	Thr	Thr	Pro	Asp	Lys	Lys	His	Gln	Lys	Glu	Pro	Pro	Phe	Leu	Trp		
				805						810				815			
Met	Gly	Tyr	Glu	Leu	His	Pro	Asp	Lys	Trp	Thr	Val	Gln	Pro	Ile	Val		
			820					825					830				
Leu	Pro	Glu	Lys	Asp	Ser	Trp	Thr	Val	Asn	Asp	Ile	Gln	Lys	Leu	Val		
		835					840					845					
Gly	Lys	Leu	Asn	Trp	Ala	Ser	Gln	Ile	Tyr	Pro	Gly	Ile	Lys	Val	Arg		
		850				855					860						
Gln	Leu	Cys	Lys	Leu	Leu	Arg	Gly	Thr	Lys	Ala	Leu	Thr	Glu	Val	Ile		
865					870					875					880		
Pro	Leu	Thr	Glu	Glu	Ala	Glu	Leu	Glu	Leu	Ala	Glu	Asn	Arg	Glu	Ile		
				885					890					895			
Leu	Lys	Glu	Pro	Val	His	Gly	Val	Tyr	Tyr	Asp	Pro	Ser	Lys	Asp	Leu		
			900					905					910				
Ile	Ala	Glu	Ile	Gln	Lys	Gln	Gly	Gln	Gly	Gln	Trp	Thr	Tyr	Gln	Ile		
		915					920						925				
Tyr	Gln	Glu	Pro	Phe	Lys	Asn	Leu	Lys	Thr	Gly	Lys	Tyr	Ala	Arg	Met		
		930				935					940						
Arg	Gly	Ala	His	Thr	Asn	Asp	Val	Lys	Gln	Leu	Thr	Glu	Ala	Val	Gln		
945					950					955					960		
Lys	Ile	Thr	Thr	Glu	Ser	Ile	Val	Ile	Trp	Gly	Lys	Thr	Pro	Lys	Phe		
				965					970					975			
Lys	Leu	Pro	Ile	Gln	Lys	Glu	Thr	Trp	Glu	Thr	Trp	Trp	Thr	Glu	Tyr		
			980					985					990				
Trp	Gln	Ala	Thr	Trp	Ile	Pro	Glu	Trp	Glu	Phe	Val	Asn	Thr	Pro	Pro		
		995					1000					1005					
Leu	Val	Lys	Leu	Trp	Tyr	Gln	Leu	Glu	Lys	Glu	Pro	Ile	Val	Gly	Ala		
		1010				1015					1020						
Glu	Thr	Phe	Tyr	Val	Asp	Gly	Ala	Ala	Asn	Arg	Glu	Thr	Lys	Leu	Gly		
1025					1030					1035				1040			
Lys	Ala	Gly	Tyr	Val	Thr	Asn	Arg	Gly	Arg	Gln	Lys	Val	Val	Thr	Leu		
				1045					1050					1055			
Thr	Asp	Thr	Thr	Asn	Gln	Lys	Thr	Glu	Leu	Gln	Ala	Ile	Tyr	Leu	Ala		
			1060					1065									

ES 2 429 422 A2

```

Leu Lys Leu Ala Gly Arg Trp Pro Val Lys Thr Ile His Thr Asp Asn
 1250                      1255                      1260
Gly Ser Asn Phe Thr Gly Ala Thr Val Arg Ala Ala Cys Trp Trp Ala
1265                      1270                      1275                      1280
Gly Ile Lys Gln Glu Phe Gly Ile Pro Tyr Asn Pro Gln Ser Gln Gly
                      1285                      1290                      1295
Val Val Glu Ser Met Asn Lys Glu Leu Lys Lys Ile Ile Gly Gln Val
                      1300                      1305                      1310
Arg Asp Gln Ala Glu His Leu Lys Thr Ala Val Gln Met Ala Val Phe
                      1315                      1320                      1325
Ile His Asn Phe Lys Arg Lys Gly Gly Ile Gly Gly Tyr Ser Ala Gly
                      1330                      1335                      1340
Glu Arg Ile Val Asp Ile Ile Ala Thr Asp Ile Gln Thr Lys Glu Leu
1345                      1350                      1355                      1360
Gln Lys Gln Ile Thr Lys Ile Gln Asn Phe Arg Val Tyr Tyr Arg Asp
                      1365                      1370                      1375
Ser Arg Asn Pro Leu Trp Lys Gly Pro Ala Lys Leu Leu Trp Lys Gly
                      1380                      1385                      1390
Glu Gly Ala Val Val Ile Gln Asp Asn Ser Asp Ile Lys Val Val Pro
                      1395                      1400                      1405
Arg Arg Lys Ala Lys Ile Ile Arg Asp Tyr Gly Lys Gln Met Ala Gly
                      1410                      1415                      1420
Asp Asp Cys Val Ala Ser Arg Gln Asp Glu Asp
1425                      1430                      1435

```

```

<210> 2
<211> 131
<212> PRT
<213> Virus de la inmunodeficiencia humana 1

```

```

<220>
<221> SOURCE
<222> 1..131
<223> /tipo_molécula="proteína"
      /nota="1 grupo M subtipo B (aislado HXB2) "
      /organismo="Virus de la inmunodeficiencia humana 1"

```

```

<400> 2
Gly Ala Arg Ala Ser Val Leu Ser Gly Gly Glu Leu Asp Arg Trp Glu
1      5      10      15
Lys Ile Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys Lys Tyr Lys Leu Lys His
      20      25      30
Ile Val Trp Ala Ser Arg Glu Leu Glu Arg Phe Ala Val Asn Pro Gly
      35      40      45
Leu Leu Glu Thr Ser Glu Gly Cys Arg Gln Ile Leu Gly Gln Leu Gln
      50      55      60
Pro Ser Leu Gln Thr Gly Ser Glu Glu Leu Arg Ser Leu Tyr Asn Thr
65      70      75      80
Val Ala Thr Leu Tyr Cys Val His Gln Arg Ile Glu Ile Lys Asp Thr
      85      90      95
Lys Glu Ala Leu Asp Lys Ile Glu Glu Glu Gln Asn Lys Ser Lys Lys
      100     105     110
Lys Ala Gln Gln Ala Ala Ala Asp Thr Gly His Ser Asn Gln Val Ser
      115     120     125
Gln Asn Tyr
      130

```

```

<210> 3
<211> 201
<212> PRT
<213> Virus de la inmunodeficiencia humana 1

```

ES 2 429 422 A2

```

<220>
<221> SOURCE
<222> 1..201
<223> /tipo_molécula="proteína"
      /nota="grupo M subtipo B (aislado HXB2) "
      /organismo="Virus de la inmunodeficiencia humana 1"

<400> 3
Pro Ile Val Gln Asn Ile Gln Gly Gln Met Val His Gln Ala Ile Ser
1           5           10           15
Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp Val Lys Val Val Glu Glu Lys Ala Phe
           20           25           30
Ser Pro Glu Val Ile Pro Met Phe Ser Ala Leu Ser Glu Gly Ala Thr
           35           40           45
Pro Gln Asp Leu Asn Thr Met Leu Asn Thr Val Gly Gly His Gln Ala
           50           55           60
Ala Met Gln Met Leu Lys Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala Ala Glu Trp
65           70           75           80
Asp Arg Val His Pro Val His Ala Gly Pro Ile Ala Pro Gly Gln Met
           85           90           95
Arg Glu Pro Arg Gly Ser Asp Ile Ala Gly Thr Thr Ser Thr Leu Gln
           100          105          110
Glu Gln Ile Gly Trp Met Thr Asn Asn Pro Pro Ile Pro Val Gly Glu
           115          120          125
Ile Tyr Lys Arg Trp Ile Ile Leu Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg Met
           130          135          140
Tyr Ser Pro Thr Ser Ile Leu Asp Ile Arg Gln Gly Pro Lys Glu Pro
145           150          155          160
Phe Arg Asp Tyr Val Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu Gln
           165          170          175
Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp Met Thr Glu Thr Leu Leu Val Gln
           180          185          190
Asn Ala Asn Pro Asp Cys Lys Thr Ile
           195          200

<210> 4
<211> 99
<212> PRT
<213> Virus de la inmunodeficiencia humana 1

<220>
<221> SOURCE
<222> 1..99
<223> /tipo_molécula="proteína"
      /nota="grupo M subtipo B (aislado HXB2) "
      /organismo="Virus de la inmunodeficiencia humana 1"

<400> 4
Ser Glu Ala Gly Ala Asp Arg Gln Gly Thr Val Ser Phe Asn Phe Pro
1           5           10           15
Gln Val Thr Leu Trp Gln Arg Pro Leu Val Thr Ile Lys Ile Gly Gly
           20           25           30
Gln Leu Lys Glu Ala Leu Leu Asp Thr Gly Ala Asp Asp Thr Val Leu
           35           40           45
Glu Glu Met Ser Leu Pro Gly Arg Trp Lys Pro Lys Met Ile Gly Gly
           50           55           60
Ile Gly Gly Phe Ile Lys Val Arg Gln Tyr Asp Gln Ile Leu Ile Glu
65           70           75           80
Ile Cys Gly His Lys Ala Ile Gly Thr Val Leu Val Gly Pro Thr Pro
           85           90           95
Val Asn Ile

```

ES 2 429 422 A2

<210> 5
 <211> 288
 <212> PRT
 <213> Virus de la inmunodeficiencia humana 1

<220>
 <221> SOURCE
 <222> 1..288
 <223> /tipo_molécula="proteína"
 /nota="grupo M subtipo B (aislado HXB2) "
 /organismo="Virus de la inmunodeficiencia humana 1"

```
<400> 5
Phe Leu Asp Gly Ile Asp Lys Ala Gln Asp Glu His Glu Lys Tyr His
1          5          10          15
Ser Asn Trp Arg Ala Met Ala Ser Asp Phe Asn Leu Pro Pro Val Val
          20          25          30
Ala Lys Glu Ile Val Ala Ser Cys Asp Lys Cys Gln Leu Lys Gly Glu
          35          40          45
Ala Met His Gly Gln Val Asp Cys Ser Pro Gly Ile Trp Gln Leu Asp
          50          55          60
Cys Thr His Leu Glu Gly Lys Val Ile Leu Val Ala Val His Val Ala
65          70          75          80
Ser Gly Tyr Ile Glu Ala Glu Val Ile Pro Ala Glu Thr Gly Gln Glu
          85          90          95
Thr Ala Tyr Phe Leu Leu Lys Leu Ala Gly Arg Trp Pro Val Lys Thr
          100          105          110
Ile His Thr Asp Asn Gly Ser Asn Phe Thr Gly Ala Thr Val Arg Ala
          115          120          125
Ala Cys Trp Trp Ala Gly Ile Lys Gln Glu Phe Gly Ile Pro Tyr Asn
          130          135          140
Pro Gln Ser Gln Gly Val Val Glu Ser Met Asn Lys Glu Leu Lys Lys
145          150          155          160
Ile Ile Gly Gln Val Arg Asp Gln Ala Glu His Leu Lys Thr Ala Val
          165          170          175
Gln Met Ala Val Phe Ile His Asn Phe Lys Arg Lys Gly Gly Ile Gly
          180          185          190
Gly Tyr Ser Ala Gly Glu Arg Ile Val Asp Ile Ile Ala Thr Asp Ile
          195          200          205
Gln Thr Lys Glu Leu Gln Lys Gln Ile Thr Lys Ile Gln Asn Phe Arg
          210          215          220
Val Tyr Tyr Arg Asp Ser Arg Asn Pro Leu Trp Lys Gly Pro Ala Lys
225          230          235          240
Leu Leu Trp Lys Gly Glu Gly Ala Val Val Ile Gln Asp Asn Ser Asp
          245          250          255
Ile Lys Val Val Pro Arg Arg Lys Ala Lys Ile Ile Arg Asp Tyr Gly
          260          265          270
Lys Gln Met Ala Gly Asp Asp Cys Val Ala Ser Arg Gln Asp Glu Asp
          275          280          285
```

<210> 6
 <211> 575
 <212> PRT
 <213> Virus de la inmunodeficiencia humana 1

<220>
 <221> SOURCE
 <222> 1..575
 <223> /tipo_molécula="proteína"
 /nota="grupo M subtipo B (aislado HXB2) "

ES 2 429 422 A2

/organismo="Virus de la inmunodeficiencia humana 1"

```

<400> 6
Ile Gly Arg Asn Leu Leu Thr Gln Ile Gly Cys Thr Leu Asn Phe Pro
1      5      10      15
Ile Ser Pro Ile Glu Thr Val Pro Val Lys Leu Lys Pro Gly Met Asp
20      25      30
Gly Pro Lys Val Lys Gln Trp Pro Leu Thr Glu Glu Lys Ile Lys Ala
35      40      45
Leu Val Glu Ile Cys Thr Glu Met Glu Lys Glu Gly Lys Ile Ser Lys
50      55      60
Ile Gly Pro Glu Asn Pro Tyr Asn Thr Pro Val Phe Ala Ile Lys Lys
65      70      75      80
Lys Asp Ser Thr Lys Trp Arg Lys Leu Val Asp Phe Arg Glu Leu Asn
85      90      95
Lys Arg Thr Gln Asp Phe Trp Glu Val Gln Leu Gly Ile Pro His Pro
100     105     110
Ala Gly Leu Lys Lys Lys Lys Ser Val Thr Val Leu Asp Val Gly Asp
115     120     125
Ala Tyr Phe Ser Val Pro Leu Asp Glu Asp Phe Arg Lys Tyr Thr Ala
130     135     140
Phe Thr Ile Pro Ser Ile Asn Asn Glu Thr Pro Gly Ile Arg Tyr Gln
145     150     155     160
Tyr Asn Val Leu Pro Gln Gly Trp Lys Gly Ser Pro Ala Ile Phe Gln
165     170     175
Ser Ser Met Thr Lys Ile Leu Glu Pro Phe Arg Lys Gln Asn Pro Asp
180     185     190
Ile Val Ile Tyr Gln Tyr Met Asp Asp Leu Tyr Val Gly Ser Asp Leu
195     200     205
Glu Ile Gly Gln His Arg Thr Lys Ile Glu Glu Leu Arg Gln His Leu
210     215     220
Leu Arg Trp Gly Leu Thr Thr Pro Asp Lys Lys His Gln Lys Glu Pro
225     230     235     240
Pro Phe Leu Trp Met Gly Tyr Glu Leu His Pro Asp Lys Trp Thr Val
245     250     255
Gln Pro Ile Val Leu Pro Glu Lys Asp Ser Trp Thr Val Asn Asp Ile
260     265     270
Gln Lys Leu Val Gly Lys Leu Asn Trp Ala Ser Gln Ile Tyr Pro Gly
275     280     285
Ile Lys Val Arg Gln Leu Cys Lys Leu Leu Arg Gly Thr Lys Ala Leu
290     295     300
Thr Glu Val Ile Pro Leu Thr Glu Glu Ala Glu Leu Glu Leu Ala Glu
305     310     315     320
Asn Arg Glu Ile Leu Lys Glu Pro Val His Gly Val Tyr Tyr Asp Pro
325     330     335
Ser Lys Asp Leu Ile Ala Glu Ile Gln Lys Gln Gly Gln Gly Gln Trp
340     345     350
Thr Tyr Gln Ile Tyr Gln Glu Pro Phe Lys Asn Leu Lys Thr Gly Lys
355     360     365
Tyr Ala Arg Met Arg Gly Ala His Thr Asn Asp Val Lys Gln Leu Thr
370     375     380
Glu Ala Val Gln Lys Ile Thr Thr Glu Ser Ile Val Ile Trp Gly Lys
385     390     395     400
Thr Pro Lys Phe Lys Leu Pro Ile Gln Lys Glu Thr Trp Glu Thr Trp
405     410     415
Trp Thr Glu Tyr Trp Gln Ala Thr Trp Ile Pro Glu Trp Glu Phe Val
420     425     430
Asn Thr Pro Pro Leu Val Lys Leu Trp Tyr Gln Leu Glu Lys Glu Pro
435     440     445
Ile Val Gly Ala Glu Thr Phe Tyr Val Asp Gly Ala Ala Asn Arg Glu
450     455     460
Thr Lys Leu Gly Lys Ala Gly Tyr Val Thr Asn Arg Gly Arg Gln Lys
465     470     475     480

```

ES 2 429 422 A2

Val	Val	Thr	Leu	Thr	Asp	Thr	Thr	Asn	Gln	Lys	Thr	Glu	Leu	Gln	Ala	
				485					490					495		
Ile	Tyr	Leu	Ala	Leu	Gln	Asp	Ser	Gly	Leu	Glu	Val	Asn	Ile	Val	Thr	
			500					505					510			
Asp	Ser	Gln	Tyr	Ala	Leu	Gly	Ile	Ile	Gln	Ala	Gln	Pro	Asp	Gln	Ser	
		515					520					525				
Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Asn	Gln	Ile	Ile	Glu	Gln	Leu	Ile	Lys	Lys	Glu	
	530					535					540					
Lys	Val	Tyr	Leu	Ala	Trp	Val	Pro	Ala	His	Lys	Gly	Ile	Gly	Gly	Asn	
545					550					555					560	
Glu	Gln	Val	Asp	Lys	Leu	Val	Ser	Ala	Gly	Ile	Arg	Lys	Val	Leu		
				565					570					575		