

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 291**

51 Int. Cl.:

A61P 25/00	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)
A61P 37/00	(2006.01)
A61P 17/06	(2006.01)
A61K 39/395	(2006.01)
A61K 39/42	(2006.01)
C07K 16/06	(2006.01)
C07K 16/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2005 E 12195358 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2591822**

54 Título: **Tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

05.04.2004 GB 0407710
17.05.2004 GB 0410966

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2016

73 Titular/es:

AIMSCO LIMITED (100.0%)
4a Gildredge Road
Eastbourne, East Sussex BN21 4RL, GB

72 Inventor/es:

YOUL, BRYAN

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

Observaciones :

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

ES 2 561 291 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

Tratamiento de enfermedades

5 CAMPO DE LA INVENCION

10 [0001] La presente invención se refiere a composiciones para utilizar en el tratamiento de trastornos neurales. En particular, pero no exclusivamente, la presente invención se refiere a composiciones para restaurar o mejorar la transmisión neural en células nerviosas dañadas. Ciertos aspectos de la presente invención se refieren a composiciones para utilizar en el tratamiento de trastornos neurales no desmielinizantes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 [0002] Las publicaciones PCT WO03/00404 y WO03/064472 describen agentes terapéuticos y tratamientos que están basados en una composición de suero con muchos efectos beneficiosos sorprendentes. En particular, se remite al lector a ellas para una comprensión de cómo se puede preparar el agente terapéutico, y para las indicaciones que pueden ser tratadas.

20 [0003] Normalmente, se inmuniza una cabra con lisado vírico VIH-3B cultivado en células H9. Se cree que el suero resultante es activo contra el VIH, y la esclerosis múltiple. Se remite adicionalmente al lector en particular a la sección en las páginas 3 y 4 del documento WO03/004049 de título "Example of Production of Goat Serum" para detalles adicionales de la producción de suero. Se cree que el uso del lisado vírico VIH-3B como un inmunógeno no es esencial para la producción de suero activo; se cree que un medio que ha sido utilizado para el crecimiento de un cultivo vírico, o que es adecuado para dicho crecimiento, también puede producir una respuesta adecuada cuando se utiliza como un inmunógeno. Se da como ejemplo el sobrenadante de un medio de crecimiento de cultivo celular como PBMC o la línea celular inmortal del cáncer para cultivar VIH-3B. No tiene por qué estar presente el VIH u otro virus para producir un inmunógeno efectivo para crear la composición. Se enumeran otros inmunógenos adecuados en las páginas 12 y 13 del documento WO03/064472.

30 [0004] Se cree que el suero es eficaz contra el VIH y contra la esclerosis múltiple. En el documento WO03/064472 se sugiere un componente importante de la actividad del suero como que es anti-HLA o tiene una actividad anti-FAS. Se esperaría que dichos componentes de anticuerpo tengan una acción relativamente lenta.

35 [0005] La misma publicación también sugiere que se puede utilizar el suero para tratar una lesión traumático axonal o nerviosa, y que el suero también puede incluir algo de actividad de factor de crecimiento neural (NGF), y puede funcionar para remielinizar nervios desmielinizados dañados de forma traumática. De nuevo, se esperaría que dicha actividad tenga una acción relativamente lenta.

40 [0006] Los presentes solicitantes han determinado ahora sorprendentemente que la composición de suero tiene un efecto rápido adicional sobre los nervios deteriorados, sugiriendo las observaciones preliminares que se puede producir una restauración relativamente rápida de la transmisión de impulsos nerviosos. Se cree que este efecto rápido puede aplicarse tanto a nervios deteriorados desmielinizados como no desmielinizados.

45 [0007] La detección de este efecto rápido sobre la transmisión nerviosa sugiere que el suero debe de contener algún componente activo distinto de la actividad de NGF, que tiene una acción relativamente rápida. Esta constatación lleva a nuevas interpretaciones importantes acerca de la naturaleza de los trastornos neurales que pueden ser tratados con el suero. En particular, los inventores se han percatado ahora de que se puede utilizar el suero de forma eficaz para el tratamiento de trastornos neurales que no son desmielinizantes, y para el tratamiento de trastornos desmielinizantes no traumáticos. Estas interpretaciones se han basado en un efecto rápido recientemente identificado sobre la transmisión nerviosa, y no se hubiese esperado en base a la actividad lenta similar a NGF identificada anteriormente imputada al suero.

50 [0008] Además, los inventores creen que la composición de suero puede ser útil en el tratamiento de ciertas enfermedades autoinmunes. Hay un número de enfermedades autoinmunes o mediadas por el sistema inmune que se dan en seres humanos. Las terapias actuales para dichas enfermedades suponen, en general, bien la administración de supresores del sistema inmune o bien la administración de esteroides.

[0009] Algunas de las principales enfermedades autoinmunes son las siguientes.

60 [0010] El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica en la que los anticuerpos del paciente atacan a tejidos y órganos sanos. La gravedad puede variar desde leve hasta mortal. El lupus también puede afectar a la piel, provocando un sarpullido y lesiones, normalmente por la cara y la parte superior del cuerpo.

65 [0011] La psoriasis es un trastorno cutáneo crónico común que se cree que tiene una naturaleza autoinmune. El eccema es otro trastorno cutáneo común, que se cree que tiene un componente autoinmune.

La tiroiditis tiene principalmente una causa autoinmune, en la que los anticuerpos del paciente atacan a la tiroides.

[0012] La polimiositis es una enfermedad neuromuscular autoinmune, que lleva a un debilitamiento de las extremidades y del cuello, asociada a veces con dolor muscular.

[0013] Existe la necesidad de un tratamiento alternativo para estos trastornos.

[0014] Dodel y otros (2002) describen anticuerpos humanos contra péptido amiloide como un tratamiento potencial para la enfermedad de Alzheimer.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

[0015] Según un primer aspecto de la presente invención, se da a conocer una composición de suero para utilizar según la reivindicación 1.

[0016] La composición de suero puede ser como se ha descrito anteriormente en el documento WO03/004049 y WO03/084472. El inmunógeno puede comprender VIH, en células anfitrionas intactas, en extractos libres de células, en lisado vírico o en una mezcla de los mismos. De forma alternativa, el inmunógeno puede ser un medio adecuado para el crecimiento de un cultivo vírico. En los documentos WO03/004049 y WO03/064472 se describen otros inmunógenos adecuados. A continuación se da un ejemplo de la preparación de un suero de cabra.

[0017] El trastorno no desmielinizante que se trata según la presente invención es la enfermedad de Alzheimer. Este trastorno puede tener un componente inflamatorio, pero se cree que es tratable adicionalmente en base al aspecto neural no desmielinizante del trastorno.

[0018] Preferentemente, la composición de suero se administra en una dosis de entre 0,01 y 10 mg/kg al sujeto; más preferentemente entre 0,01 y 5 mg/kg, entre 0,05 y 2 mg/kg, y lo más preferentemente entre 0,1 y 1 mg/kg. La dosis precisa que se debe administrar puede variar dependiendo de dichos factores como la edad, el sexo y el peso del paciente, el procedimiento y la formulación de la administración, al igual que la naturaleza y la gravedad del trastorno que debe ser tratado. Se pueden tener en cuenta otros factores como la dieta, la hora de la administración, el estado del paciente, las combinaciones de fármacos y la reacción de sensibilidad. El clínico responsable del tratamiento puede determinar un régimen efectivo de tratamiento. Se pueden dar una o más administraciones, y los beneficios se observan, normalmente, después de una serie de al menos tres, cinco o más administraciones.

[0019] La composición de suero se puede administrar mediante cualquier vía efectiva, preferentemente mediante inyección subcutánea, aunque las vías alternativas que se pueden utilizar incluyen inyección intramuscular o intralesional, oral, en aerosol, parenteral o tópica.

[0020] Preferentemente, el suero se administra como una formulación líquida, aunque se pueden utilizar otras formulaciones. Por ejemplo, se puede mezclar el suero con vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, y pueden estar formulados como sólidos (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) en una composición adecuada para su administración oral, tópica o parenteral.

[0021] El suero según la invención también se puede utilizar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

[0022] Sorprendentemente, se ha identificado que la acción del suero en los nervios dañados puede ser eficaz en nervios desmielinizados como no desmielinizados.

[0023] La composición de suero puede, pero no necesita, comprender anticuerpos anti-HLA. Se cree que estos pueden desempeñar un papel en la actividad del suero.

[0024] Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier sólido (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, ungüentos, etc.) con una composición adecuada para su administración oral, tópica o parenteral; fluidos adecuados para ser inyectados; o aerosoles adecuados para ser administrados a un paciente. Las composiciones pueden incluir un vehículo.

[0025] Se cree que el al menos un componente de la actividad del suero está unido a una actividad anti-HLA; la actividad puede residir en el propio anticuerpo o en algún otro factor asociado con el anticuerpo. Preferentemente, el anticuerpo anti-HLA es anticuerpo anti-HLA de cabra. El anticuerpo puede ser policlonal.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0026]
Figura 1. "Potenciales evocados visuales previos al tratamiento".

Tratamiento previo. Potenciales evocados visuales, registrados de la corteza occipital en respuesta a estímulos estándar de tablero de ajedrez (OZ-FZ). a) 3 mediciones individuales. b) Las mismas mediciones, superpuestas. c) Respuesta media.

5 Figura 2. "Potenciales evocados visuales posteriores al tratamiento".
Tratamiento posterior. Utilizando el mismo paradigma de registro como en la Figura 1, 30 minutos después de una inyección subcutánea de Aimspro. a) 2 mediciones individuales.

10 **[0027]** b) Las mismas mediciones, superpuestas. c) Respuesta media. Ahora es evidente una respuesta reproducible P100, con una latencia considerablemente retrasada de 165 ms.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Ejemplo de la producción de suero de cabra

15 **[0028]** Se inoculó una cabra mediante inyección intramuscular con un cóctel vírico lisado de VIH y se formuló con adyuvante de Freund. El virus se había matado por calor el virus a 60°C durante 30 minutos. Se sacaron muestras de sangre después de un intervalo apropiado, tal como dos semanas, para una valoración inicial. En el procedimiento optimizado, se inyecta a la cabra cada semana durante cuatro semanas, luego se tomó una muestra de sangre en la sexta semana para obtener el reactivo.

20 **[0029]** Se sacan aproximadamente 400 cc de sangre de la cabra mediante una técnica estéril. El área de la extracción con aguja se afeita y se prepara con betadine. Se utiliza una aguja de calibre 18 para sacar aproximadamente 400 cc de sangre del animal. Cabe destacar que el animal puede tolerar que se le saquen aproximadamente 400 cc de sangre sin que el animal sufra ningún efecto adverso. El animal no tiene que ser sacrificado. A continuación, se puede volver a tomar una muestra de sangre del animal aproximadamente 10 a 14 días después de que repone su volumen de sangre.

25 **[0030]** Se confirmó la presencia de anticuerpos potencialmente útiles, teniendo en cuenta la actividad deseada de anticuerpos. Una vez se confirmó la presencia de dichos reactivos, se extrae sangre de la cabra cada 4-6 semanas.

30 **[0031]** A continuación, se centrifuga el producto sanguíneo base para crear el reactivo para crear el suero. A continuación, se filtraron 300 ml de suero para eliminar grandes coágulos y material en partículas. A continuación, se trató el suero con sulfato de amonio supersaturado (una disolución al 45% a temperatura ambiente), para precipitar anticuerpos y otros materiales. Se centrifugó la disolución resultante a 5000 rpm durante cinco minutos, después de lo cual se eliminó el fluido sobrenadante. Se volvió a suspender la inmunoglobulina precipitada en suficiente solución salina tamponada con fosfato (tampón PBS, véase Sambrook et al, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 1989) para volver a disolver el precipitado.

35 **[0032]** A continuación, se dializó la disolución a través de una membrana con un corte de peso molecular de 10.000 Daltons. Se llevó a cabo la diálisis en tampón PBS, cambiado cada cuatro horas durante un periodo de 24 horas. La diálisis se llevó a cabo a 4°C.

40 **[0033]** Después de 24 horas de diálisis, se vaciaron los contenidos de la bolsa de diálisis en un vaso estéril de precipitación. Se ajustó la disolución de forma que la masa por unidad de volumen = 10 mg por ml. La disolución se llevó a cabo utilizando PBS. A continuación, se filtró la disolución resultante a través de un filtro de 0,2 micrómetros en un envase estéril. Después de la filtración, se prorrateó la disolución en dosis unitarias de 1 ml y se almacenaron a -22°C antes de ser utilizadas. En el presente documento se denomina a la composición suero AIMSRO.

45 **Trastornos neurales**

50 **[0034]** La neuritis óptica aguda es una manifestación común de la esclerosis múltiple. Se presenta como un episodio de desenfoque monocular de visión central, con un efecto pronunciado en la discriminación de colores. Aunque normalmente sigue una resolución espontánea, ataques sucesivos pueden tener como resultado una pérdida visual¹ irreversible y a menudo de progresión lenta. No ha habido disponible ninguna medicación para mejorar la función visual en estos pacientes afectados crónicamente. En el presente documento, los inventores presentan pruebas de un enfoque prometedor para la terapia junto con indicaciones electrofisiológicas de una rapidez extraordinaria del comienzo.

55 **[0035]** Se trataron seis pacientes que padecían esclerosis múltiple con una disfunción visual estable debida a una neuropatía óptica crónica (2 hombres, 4 mujeres, con edades comprendidas entre los 32 y los 42 años, duración de la enfermedad entre 8 y 16 años) con un producto denominado Aimspro, que se obtiene de suero purificado de cabra como se ha descrito anteriormente y en los documentos WO03/004049 y WO03/064472. La administración del fármaco fue de 1 ml mediante inyección subcutánea, administrada por el propio paciente generalmente después de 60 la primera o de la segunda dosis. La frecuencia de la administración, ajustada según la respuesta, varió entre una y 65

tres veces por semana. Ningún paciente había recibido el producto anteriormente, pero uno (el Caso 2) había estado tomando interferón beta-1a (Rebif) durante casi un año: se cesó este tratamiento el día antes del tratamiento con Aimspro. Los registros se llevaron a cabo inmediatamente antes de la primera inyección, y a partir de entonces a aproximadamente una hora, una semana y entre las semanas 4 y 7. Antes del tratamiento, todos los sujetos describieron que su visión se había deteriorado de forma lenta y progresiva durante periodos de entre 3 y 14 años, y ninguno podía recordar periodos intermedios de lo que podría haber representado una neuritis óptica aguda.

[0036] Se presentan (en la Tabla) datos de agudeza a distancia corregida (optotipo de Snellen) y de visión a color (raíz cuadrada de la puntuación total de errores de la prueba² de Farnsworth-Munsell de 100 tonos), obtenidos bajo condiciones normalizadas de iluminación. Se llevaron a cabo estudios de potenciales evocados visuales (PEV) monoculares en cada caso. No se llevó a cabo perimetría. Se monitorizó la temperatura sublingual y no mostró ninguna variabilidad significativa, en los sujetos, con el tiempo. Se consideraron los datos de los ojos izquierdo y derecho independientes para el análisis y se trataron las puntuaciones de visión a color como no paramétricas para fines estadísticos.

[0037] La comparación de agudezas a distancia previas al tratamiento y en el seguimiento no mostró ningún cambio significativo y solo hubo una mejora en dos ojos (el ojo izquierdo del Caso 2 y el ojo derecho del Caso 5) de una línea o más en el optotipo de Snellen. Sin embargo, una prueba de análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas de las puntuaciones de visión a color dio $F = (2,16, 23,73) = 8,52, p = 0,001$. En aproximadamente una hora desde la inyección, hubo una mejora significativa en la visión a color ($p = 0,008, Z = -2,667$, prueba de Wilcoxon de rangos con signo). La comparación de los valores anteriores al tratamiento y de "una semana" no mostró ninguna diferencia significativa ($p = 0,055, Z = -1,923$) pero la comparación de los datos previos al tratamiento y del seguimiento (entre 4 y 7 semanas) mostró un beneficio significativo ($p = 0,003, Z = -2,981$). No se encontraron efectos secundarios significativos aparte de dolor local y de la hinchazón en las ubicaciones de inyección durante las primeras dos a tres semanas, en tres pacientes.

[0038] Para los casos 5 y 6, las latencias de respuesta PEV se encontraban hacia los límites superiores de lo normal. Los estudios de PEV previos al tratamiento de todos excepto de uno de los ojos restantes mostraron un retraso en la respuesta P100, lo que concuerda con la desmielinización en vías visuales. Solo en un caso (ojo derecho del Caso 4) no se pudo conseguir una respuesta antes del tratamiento y este fue el único ojo de la serie completa que mostró un cambio significativo en respuestas corticales mediadas en cualquier momento durante el periodo de observación. Esta mujer de 42 años que sufría esclerosis múltiple secundaria progresiva de inicio espinal en 1992, se había quejado de un deterioro de forma progresiva de la visión desde 1998. Había habido cuatro periodos de duración de 3 a 7 días de desenfoque de la resolución de la visión entre 1993 y 1997, pero no había habido rasgos visuales episódicos recientes en el historial. La exploración mostró una atrofia óptica bilateral y una deficiencia considerable de visión a color y a distancia. Los estudios previos al tratamiento de PEV con inversión del patrón a campo completo a las 15:02 no dio trazados reproducibles del ojo derecho (véase la figura 1). Se administró de forma subcutánea una dosis de prueba de Aimspro (0,1 ml) a las 15:13, seguido de 0,9 ml adicionales a las 15:25. A las 15:43, a 171 ms (véase la figura 2), se podía obtener una respuesta P100 considerablemente retrasada pero reproducible. Los electrodos del cuello cabelludo habían permanecido fijados durante todo el estudio y se monitorizaron las condiciones de prueba, incluyendo la temperatura corporal. Aunque este hallazgo neurofisiológico concordaba con la inversión del bloqueo de la conducción en fibras gravemente desmielinizadas³, no estaba acompañado de una mejora clínicamente significativa en los datos de agudeza. El hecho de que no se pudiese detectar una mejora en la latencia de P100 de ningún ojo durante el periodo de estudio supone un argumento en contra que haya habido una remielinización significativa durante este tiempo, se necesitarían observaciones adicionales, pero quizás a los 6 meses, para valorar esto de forma adecuada.

[0039] En resumen, las observaciones no controladas no ciego en 6 pacientes con una disfunción visual de progresión lenta debida a neuritis óptica, muestran una mejoría significativa en la visión a color durante el curso entre 4 y 7 semanas de tratamiento con una medicación novedosa, Aimspro. Los datos neurofisiológicos de un ojo afectado en un paciente con un historial de cinco años de déficit visual considerable concuerdan con una interpretación de que la administración del fármaco provocó una inversión del bloqueo de conducción axonal. Además, aunque se mostró que este fenómeno se había producido menos de 30 minutos después del tratamiento, una observación clínica hecha por el autor (observación no publicada) de una paciente de 38 años con una recidiva "espinal" de esclerosis múltiple remitente recurrente, sugiere que se puede observar el "desbloqueo" ya en los primeros diez minutos. Una observación clínica adicional (observación no publicada) de un paciente de 18 años con una deficiencia motora estable tras un síndrome de Guillain-Barré grave sugiere que el efecto también puede estar relacionado con el sistema nervioso periférico.

[0040] Se cree que el déficit visual en la neuritis óptica aguda (según se evaluó por exploración clínica y neurofisiológica) refleja un bloqueo de conducción axonal relacionado con una actividad^{4,5,6} desmielinizante inflamatoria local pero parece improbable que la inflamación sea un factor persistente en casos crónicamente afectados como los seis pacientes descritos anteriormente. Por lo tanto, se sospecha de un efecto directo de un componente de la medicación sobre la transmisión nerviosa. Ahora las técnicas neurofisiológicas básicas están siendo aprovechadas con vistas a clarificar el mecanismo de acción.

[0041] Aimspro es un producto de suero previsto inicialmente para proporcionar anticuerpos de neutralización de titración elevada para su uso en pacientes de VIH. La caracterización del suero ha revelado una titración elevada de anticuerpos anti-HL4 de clase 2 que son capaces de inhibir una variedad de reacciones de linfocitos mezclados (observaciones no publicadas). Dado que se reconoce que la mayor expresión de HLA de clase 2 en células cerebrales y en linfocitos es un factor importante en el proceso inflamatorio en la esclerosis múltiple, se postuló que el suero policlonal puede ser beneficioso en la esclerosis múltiple y en afecciones similares (véase la Referencia 1 para un resumen). En efecto, varias empresas están desarrollando anticuerpos policlonales contra HLA de clase 2. Sin embargo, la rapidez de las respuestas clínicas observadas aquí sugiere que puede haber otros mecanismos que actúan *in vivo*. Se ha demostrado que tanto un retraso en la inactivación de los canales de sodio como el bloqueo de canales de potasio mejoran la conducción en axones⁷ desmielinizados experimentalmente. De forma alternativa, una eliminación del bloqueo de canales axonales de sodio por medio de sustancias endógenas como óxido nítrico⁸ puede explicar la rapidez del efecto del fármaco. Por lo tanto, es posible que además de cualquier efecto que pueda tener el suero en eventos inmunológicos de influenza, también pueda afectar directamente a la seguridad de conducción axonal.

Trastornos autoinmunes

[0042] El producto Aimspro también se puede utilizar para el tratamiento de trastornos autoinmunes como sigue. Se ajusta una alícuota de 1 ml de suero, preparado como se ha descrito, para proporcionar una dosis de 0,1 mg/kg, y se inyecta de forma subcutánea en un paciente que padece una enfermedad autoinmune seleccionada del grupo constituido por lupus, psoriasis, eccema, tiroiditis y polimiositis.

[0043] Se administró el producto a un paciente como sigue. El paciente sufre psoriasis *de novo* con una primera presentación que comenzó en las manos pero se extendió por la mayoría de las partes inferiores de las piernas y de los brazos. El médico tratante recetó Timodine, luego Mometasona. Al final del mes, la afección estaba generalizada. Se le recetó emoliente Politar y fue dirigido a un dermatólogo consultante que confirmó la psoriasis aguda, y le recetó Mometasona, Politar y Exorex. El tratamiento tuvo poco efecto, siendo peor la psoriasis en los brazos y en las piernas. Comenzó con el producto AIMSPRO en el día 1, 1 ml a la semana. En el día 5, la psoriasis comenzó a mejorar. En el día 23, la exfoliación había mejorado mucho. Un aumento en la dosis a 2 ampollas por semana. Después de 2 meses, el paciente había mejorado mucho, y a los 3 meses y 18 días, se consideró que la psoriasis se había resuelto, y el paciente deseó detener el tratamiento. Por lo tanto, se le dio 1 ampolla por semana durante 4/52, 2 ampollas por semana durante 12/52; 28 ampollas en total durante 16 semanas. No se documentó ningún efecto secundario.

Referencias

[0044]

1. Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. Lancet 2002; 359: 1221-31
2. Farnsworth D. The Farnsworth-Munsell 100-Hue and Dichotomous Tests for Color Vision. J Opt Soc Am, 33, 568 (1943).
3. McDonald WI, Sears TA. The effect of experimental demyelination on conduction in the central nervous system. Brain 1970; 93, 583-598.
4. Hawkins CP, et al. Duration and selectivity of blood-brain barrier breakdown in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis studied by gadolinium-DTPA and protein markers. Brain 1990; 113, 365-378.
5. Katz D, Taubenberger J, Raine C, McFarlin D, McFarland H. Gadolinium-enhancing lesions on magnetic resonance imaging. Ann Neurol 1990; 28, 243.
6. Youl BD, et al The pathophysiology of acute optic neuritis: an association of gadolinium leakage with clinical and electrophysiological deficits. Brain 1991; 114, 2437-2450.
7. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of EM: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of disease. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1999; 354: 1649-1673.
8. Redford EJ, Kapoor R y Smith KJ. Nitride oxide donors reversibly block axonal conduction: demyelinated axons are especially susceptible. Brain parte 12 (Dic 1997) 2149-57.

LEYENDA DE LA TABLA:

[0045]

TIPO EM	SP (Secundaria progresiva) RR (Remitente recurrente)
Años Dx	Años desde el comienzo probable de la esclerosis múltiple
Años VsDtn	Años de pérdida visual progresiva
OJO	Ojos derecho e izquierdo tratados independientemente
P100 ms	La latencia de la positividad PEV P100 en milisegundos
AV pre	Agudeza visual previa al tratamiento derivado del optotipo de Snellen
AV 1 hora	Como antes, a aproximadamente 1 hora después del tratamiento

ES 2 561 291 T3

AV 7 días	Como antes, a los 7 días
AV seg	Como antes, en el seguimiento (4-7 semanas)
VC pre	Raíz cuadrada de la prueba de Farnsworth-Munsell de 100 tonos
VC 1 hora	Como antes, a aproximadamente 1 hora después del tratamiento
VC 7 días	Como antes, a los 7 días
VC seg	Como antes, en el seguimiento
SR	Sin respuesta

Datos demográficos, psicofísicos, neurofisiológicos

TIPO EM	Años Dx	Años VsDtn	OJO	P100 ms	AV pre	AV 1 hora	AV 7 días	AV seg	VC pre	VC post	VC 7 días	VC seg
SP	16	14	D	146	6 6-3	6 6-2	6 6	6 6	11,83	10,77	10,77	10,2
			I	158	6 9-2	6 9-2	6 6-1	6 6-2	15,23	11,66	9,8	9,8
SP	9	3	D	152	6 6-1	6 6-1	6 6-1	6 6	7,75	8,72	6,93	6,32
			I	161	3 24-1	3 12-1	3 12-1	3 12-1	21,82	19,8	19,08	12,33
SP	8	6	D	173	6 18	6 12	6 18+1	6 18	21,26	17,2	16,37	13,42
			I	207	6 18-1	6 18+1	6 18	6 18	19,6	18,97	19,18	12,96
SP	12	5	D	SR	1 18-1	1 9-1	1 18	1 18+1	30,59	27,86	33,29	29,33
			I	161	3 18-1	3 18	3 18	3 18+1	27,42	25,69	28,21	27,78
SP	16	14	D	112	3 36	3 24	3 36+2	3 18-1	14,97	13,56	11,66	12,96
			I	115	6 18	6 18	6 18	6 18+1	14,28	13,11	11,83	10,95
RR	14	4	D	114	6 6	6 6	6 6	6 6	7,21	6,63	7,75	5,29
			I	114	6 6	6 6	6 6	6 6	7,75	7,75	7,21	6,02

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición de suero obtenida a partir de una cabra después de la estimulación con un inmunógeno para utilizar en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en la que el inmunógeno es VIH.
2. Composición de suero para utilizar, según la reivindicación 1, en la que la composición se administra en una dosis entre 0,01 y 10 mg/kg a un sujeto.
- 10 3. Composición de suero para utilizar, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la composición se administra mediante una vía de administración seleccionada entre inyección subcutánea, inyección intramuscular, inyección intralesional, administración oral, aerosol, administración parenteral o tópica.
- 15 4. Composición de suero para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el inmunógeno es VIH en células huésped intactas, extractos libres de células, lisado viral o una mezcla de los mismos.
5. Composición de suero para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el inmunógeno es un lisado viral del tipo VIH-3B.

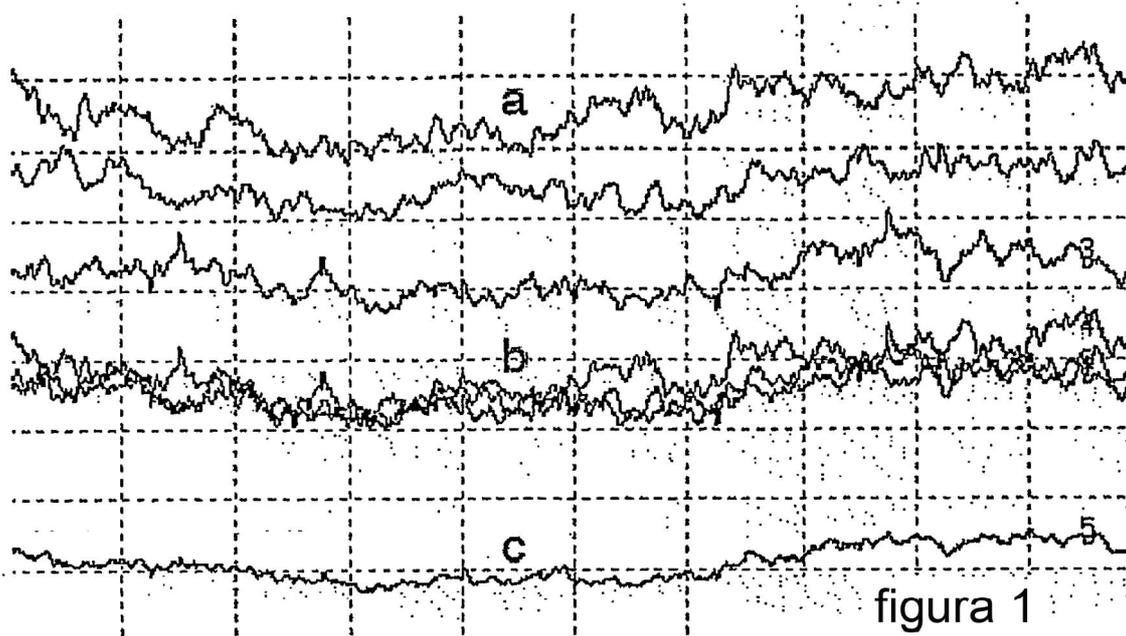


figura 1

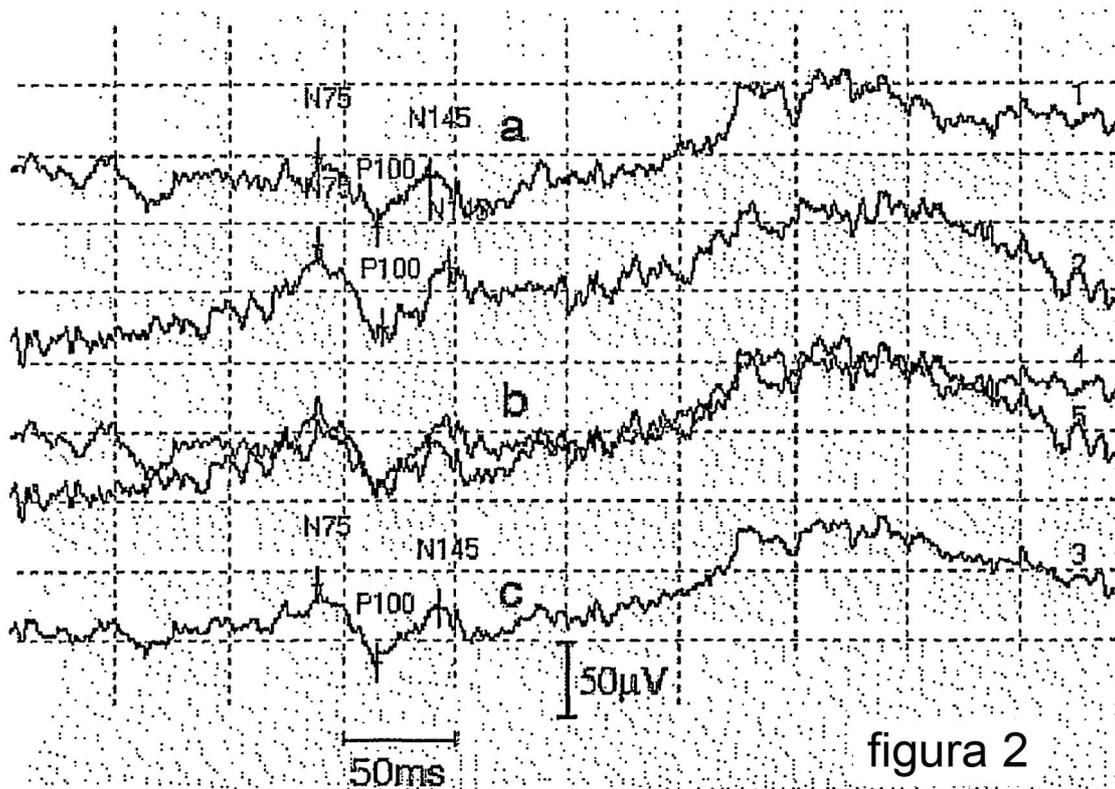


figura 2