

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 114**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/715** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2010 PCT/EP2010/005940**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2011 WO11038898**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2010 E 10763616 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2482826**

54 Título: **Arabinogalactano para potenciar la respuesta inmune de adaptación**

30 Prioridad:

**30.09.2009 US 247204 P**  
**27.11.2009 EP 09014788**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.12.2016**

73 Titular/es:

**LONZA LTD. (100.0%)**  
**Münchensteinerstrasse 38**  
**4052 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**OWEN, KEVIN, Q.;**  
**FREITAS, UIIA;**  
**RODRIGUEZ, BRYAN y**  
**UDANI, JAY**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 593 114 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

Arabinogalactano para potenciar la respuesta inmune de adaptación

5 El objeto de la presente invención es una composición que contiene arabinogalactano para potenciar la respuesta inmune de adaptación en sujetos mediante la administración de dicha composición antes, durante y después de la fase de exposición a un antígeno exterior. Además, la presente invención se refiere a un kit de vacunación que comprende una composición que contiene arabinogalactano y una vacuna.

## Antecedentes de la invención

10 El sistema inmunológico es una orquestación muy compleja de varios subsistemas que protegen al hospedante contra agentes infecciosos y células cancerosas. El sistema inmune realiza la vigilancia y debe atacar apropiadamente los patógenos; también debe ser capaz de reconocer y evitar las células que pertenecen al hospedante. La inmunomodulación es la capacidad de las hormonas y otras moléculas para alterar selectivamente la sensibilidad del sistema inmune para montar ataques en respuesta a la estimulación antigénica. Esto se prefiere a la sobreestimulación (o hipersensibilidad) del sistema inmune que puede conducir a daños en las células del hospedante. El sistema inmune consiste en dos partes principales, a saber, la parte innata y la parte de adaptación.

15 Dicha parte de adaptación se basa en la intrincada interacción de varios tipos de células inmunes tales como las células dendríticas, células T y células B, así como una amplia gama de sustancias inmunomoduladoras, como las citocinas para montar una producción exitosa de anticuerpos. Sin embargo, si el sistema inmunológico se encuentra con un antígeno exterior por primera vez, su reacción es con frecuencia demasiado lenta/demasiado débil para detener la propagación inicial de dicho antígeno. Por lo tanto, hay una necesidad de mantener el sistema  
20 inmunológico en un estado "preparado" o elevado de alerta antes del primer encuentro con un antígeno exterior.

Además, hay una necesidad de potenciar una respuesta inmune en curso con el fin de hacer que el sistema inmune borre el antígeno exterior del cuerpo tan rápidamente como sea posible.

25 Con el fin de ayudar al sistema inmune a protegerse de los invasores potencialmente dañinos, se empleó de forma sistemática un método de inducción artificial de una respuesta inmune llamado "vacunación" por primera vez en el siglo XVIII. La vacunación es la administración de material antigénico (la vacuna) para producir inmunidad a una enfermedad. Las vacunas pueden prevenir o mejorar los efectos de la infección por un patógeno. Se considera generalmente que la vacunación es el método más eficaz y rentable de prevención de enfermedades infecciosas. El material administrado puede ser o bien formas vivas pero debilitadas de patógenos (bacterias o virus), formas muertas o formas inactivadas de estos patógenos, o material purificado, tales como las proteínas.

30 Sin embargo, una vacunación con material antigénico solamente falla con frecuencia en provocar una respuesta inmune que sea suficientemente fuerte para transmitir una completa o incluso parcial inmunidad. Por lo tanto, se usan adyuvantes para potenciar la respuesta inmune. En términos generales, los adyuvantes se dividen en dos clases: los adyuvantes inorgánicos y orgánicos.

35 Ejemplos típicos de adyuvantes inorgánicos son sales de aluminio, por ejemplo fosfato de aluminio e hidróxido de aluminio. Debido a su baja o no existente toxicidad, son los adyuvantes más ampliamente utilizados en las vacunas humanas.

40 Los adyuvantes orgánicos se seleccionan normalmente a partir de componentes de la pared celular bacteriana tales como lipopolisacáridos (LPS) y a partir de ácidos nucleicos de endocitosis, tales como ARN de doble cadena (ARNdc), ADN monocatenario (ADNmc), y ADN que contiene dinucleótido CpG no metilado. La razón de esto es que los sistemas inmunes han evolucionado para reconocer y reaccionar contra estos restos antigénicos específicos.

Por lo tanto, hay una necesidad de adyuvantes adicionales que ayuden a aumentar una respuesta inmune, mientras que al mismo tiempo, no sean tóxicos y no induzcan ningún efecto secundario grave en sujetos.

45 El arabinogalactano de alerce es un polisacárido altamente ramificado que se compone de unidades de galactosa y unidades de arabinosa en la relación aproximada de 6:1. Es un polvo fino, seco, de color marrón claro con sabor neutro y, en caso de que se extraiga de los árboles de alerce, un leve olor a pino y similares. Se disuelve rápidamente en agua o jugo.

50 Estudios sobre la mejora de la respuesta a una vacuna neumocócica en adultos incluyen la revacunación, la adición de conjugados a la vacuna y sustancias antigénicas alternativas. [1] También se han realizado experimentos sobre el uso de suplementos, incluyendo zinc, vitamina A y L-arginina para aumentar la respuesta a la vacuna. [2,3] Se conocen algunas plantas que contienen sustancias que modulan el sistema inmunológico. Como ejemplo, se ha informado de que un extracto de la planta *Uncaria tomentosa* mejora la respuesta a una vacuna neumocócica en voluntarios varones, elevando las proporciones de linfocitos/neutrófilos y aumentando la persistencia de la respuesta de anticuerpos a la vacuna. [4]

Varias hierbas que aumentan la inmunidad, que incluyen *Echinacea purpurea*, *Baptisia tinctoria*, *Thuja occidentalis*,

*Angelica acutiloba*, y *Curucuma longa* y el hongo medicinal *Ganoderma lucidum* contienen compuestos conocidos como arabinogalactanos. [5] Adam et al. (1973) *Infection and Immunity* 7:855-861, describen el uso de adyuvantes de vacunas que comprenden arabinogalactanos. Kim et al. (2002) *Alternative Med. Rev.* 7:138-149, describe la activación del sistema del complemento por la ingestión oral de arabinogalactano. El arabinogalactano de alerce ha demostrado una actividad inmunomoduladora *in vitro* e *in vivo*. [6,7]. Sin embargo, dicho efecto inmunomodulador se limita hasta el momento a la parte innata del sistema inmunitario. Nada en el estado de la técnica indica que el arabinogalactano de alerce sea capaz de modular la parte de adaptación del sistema inmune.

### Descripción de la invención

Los problemas técnicos establecidos anteriormente se resuelven sorprendentemente mediante el uso de una composición que contiene arabinogalactano para potenciar la respuesta inmune de adaptación en sujetos tal como se define en las reivindicaciones.

Específicamente, la presente invención da a conocer una composición que contiene arabinogalactano para potenciar la respuesta inmune de adaptación contra el antígeno(s) exterior(es), efectuada por la vacunación en donde dicha composición se administra a los sujetos comenzando de 30 a 70 días antes de la fase de exposición a dicho antígeno(s) y al menos hasta 42 días después de dicha exposición en una base diaria en una cantidad de 4,5 g a 30 g, en forma de bebidas funcionales, comidas funcionales o como suplementos de la dieta.

"Sujetos" según la invención son los vertebrados, preferiblemente mamíferos y aves, más preferiblemente cerdos, aves de corral, ganado vacuno, perros, gatos, cabras y caballos, más preferiblemente seres humanos.

"Antígeno" según la invención se refiere a cualquier sustancia capaz de ser reconocida por la parte de adaptación del sistema inmune. Preferiblemente, el antígeno es o bien un antígeno exógeno o endógeno, mientras que se excluyen autoantígenos. Preferiblemente, el antígeno según la invención se deriva de un patógeno, preferiblemente un virus o una bacteria.

Un "virus" según la invención es un miembro de uno de los cinco órdenes según lo definido por la clasificación de ICTV, es decir *Caudovirales*, *Herpesvirales*, *Mononegavirales*, *Nidovirales*, y *Picornavirales* o un miembro de uno de los siete grupos de la clasificación de Baltimore, es decir, virus ADN de doble cadena, virus ADN de cadena simple, virus ARN de doble cadena, virus(+)ARN de cadena simple, virus (-)ARN de cadena simple, virus ARN-RT de cadena simple, virus de doble cadena ARN-RT. Preferiblemente, el virus según la invención es un miembro de la familia de Orthomyxoviridae, más preferiblemente un miembro de los géneros virus de Influenza AC, aún más preferiblemente de las especies de virus de la influenza A, influenza B o influenza C y lo más preferiblemente del serotipo H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H9N2 o H10N7.

Una "bacteria" según la invención generalmente se refiere a un miembro procariótico del dominio *Bacteriae*. Más preferiblemente, una bacteria según la invención pertenece a uno de los filos actualmente conocidos, es decir, Actinobacteria, Aquificae, Bacteroidetes/Chlorobi, Chlamydiae/Verrucomicrobia, Chloroflexi, Chrysiogenetes, Cianobacterias, Deferribacteres, Deinococcus-Thermus, Dictyoglomi, Fibrobacteres/Acidobacteria, Firmicutes, Fusobacterias, gemmatimonadetes, Nitrospirae, Planctomycetes, Proteobacteria, Spirochaetes, Synergistetes, Tenericutes, Thermodesulfobacteria y Thermotogae.

Incluso más preferiblemente, la bacteria según la invención pertenece al género *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Chlamydia*, *Mycobacterium*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Legionella*, *Campylobacter*, *Bacillus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Lactobacillus* o *Pseudomonas*.

Más preferiblemente, la bacteria según la invención es la cepa *Streptococcus pneumoniae*.

Otros antígenos según la invención incluyen toxinas, priones, viroides y satélites.

El "arabinogalactano" según la invención ha de entenderse como referido a cualquier compuesto que se compone de unidades de galactosa y unidades de arabinosa en la relación aproximada de 100:1 a 1:1, preferiblemente 6:1. En concreto, el arabinogalactano según la invención se caracteriza preferiblemente por tener una cadena principal de unidades de  $\beta$ -D-galactopiranosilo conectado(1 $\rightarrow$ 3), cada una de los cuales lleva un sustituyente en la posición C-6. La mayoría de estas cadenas laterales son unidades de galactobiosilo que contienen una unión (1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D, así como unidades de  $\alpha$ -L-arabinofuranosilo. Sin embargo, el alcance de la presente invención también abarca derivados de arabinogalactano, por ejemplo, donde el arabinogalactano está en asociación covalente con cantidades variables de proteína (arabinogalactano-proteínas (AGPS) como se describe en Classen et al., "*Characterization of an Arabinogalactan-protein isolated from pressed juice of Echinacea purpurea by precipitation with the  $\beta$ -glucosyl Yariv reagent*", *Carbohydrate Research*, 327 (2000), 497-504). Otros derivados incluyen formas cuaternizadas o lipidadas de arabinogalactano.

Según la invención, se puede preferir que el arabinogalactano se derive de plantas, a saber, dicotiledóneas y monocotiledóneas, prefiriéndose las dicotiledóneas. Puede además preferirse que el arabinogalactano según la invención se derive de pinophytas, más preferiblemente pinaceae. Puede ser lo más preferido que el

arabinogalactano según la invención se derive de árboles Alerce (*Larix spp.*), Especialmente *Larix laricina*.

"Composición" según la invención se refiere a cualquier composición que incluye arabinogalactano como se definió anteriormente en una cantidad de 0,5 mg - 30 g, preferiblemente en una cantidad de 0,5 g - 15 g y lo más preferiblemente en una cantidad de 1,0 - 4,5 g.

- 5 Preferiblemente, la composición que contiene arabinogalactano se administra 70 días antes de la fase de exposición al antígeno(s) exterior(es), más preferiblemente 50 días y lo más preferiblemente 30 días.

Puede preferirse que la composición que contiene arabinogalactano se administre hasta 92 días, más preferiblemente hasta 72 días y lo más preferiblemente hasta 42 días después de la fase de exposición a antígeno(s) exterior(es).

- 10 La composición que contiene arabinogalactano se puede administrar en forma líquida o sólida. Preferiblemente, el arabinogalactano se administra en forma de bebidas funcionales, alimentos funcionales, tales como barras, cereales para el desayuno, etc., o como suplementos de la dieta tales como cápsulas, comprimidos, mezclas de polvo seco o premezclas.

- 15 Preferiblemente, la composición que contiene arabinogalactano se administra al sujeto en una base diaria. Sin embargo, también puede preferirse que la composición que contiene arabinogalactano se administre a intervalos más largos o más cortos.

- 20 Generalmente, la composición que contiene arabinogalactano puede ser utilizada conjuntamente con cualquier vacuna. Sin embargo, puede ser preferible que la vacuna según la invención se dirija contra un antígeno derivado de o que es parte de un agente seleccionado del grupo que consiste de bacterias, virus, toxinas, priones, viroides y satélites. Dicho agente se puede también utilizar como un todo en la vacuna ya sea en forma viva o inactivada.

Se puede preferir que la vacuna sea una vacuna neumocócica. Puede además preferirse que la vacuna esté dirigida contra las bacterias del género *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Chlamydia*, *Mycobacterium*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Legionella*, *Campylobacter* o *Pseudomonas*, especialmente la cepa de *Streptococcus pneumoniae*.

- 25 El procedimiento de vacunación puede llevarse a cabo utilizando cualquier metodología conocida en el estado de la técnica. Específicamente, dicho procedimiento de vacunación puede llevarse a cabo por vía subcutánea, intramuscular, oral, nasal, por inhalación o por medio de parches.

También puede ser preferible que el procedimiento de vacunación se lleve a cabo varias veces para mejorar la respuesta inmune.

- 30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un kit que comprende una vacuna y una composición que contiene arabinogalactano. Dicho kit puede ser utilizado para mejorar la respuesta inmune de adaptación tras la vacunación.

La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos, no limitativos.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### 35 *Productos en investigación*

- 40 El producto Resistaid™ contiene arabinogalactano extraído de árboles de alerce (*Larix spp.*, sobre todo *Larix laricina*). El arabinogalactano es un polisacárido muy ramificado que se compone de unidades de galactosa y unidades de arabinosa en la relación aproximada de 6:1. Resistaid™ es un polvo fino, seco, de color marrón claro con sabor neutro y un leve olor como a pino. Se disuelve rápidamente en agua o jugo. Resistaid™ se produce a través de un proceso de extracción de agua patentado (documento de patente de los Estados Unidos US 5.756.098; documento de patente europea EP 86.608). El arabinogalactano de alerce usado en el producto Resistaid™ ha sido afirmado GRAS por la FDA (GRN000084).

- 45 El placebo fue maltodextrina (Maltin M100). El producto de prueba y el placebo se administraron mediante la mezcla de los polvos en una bebida a elección del sujeto durante un periodo máximo de 72 días. Se aconsejó a los sujetos tomar su dosis (4,5 g) una vez al día por la mañana con el desayuno. La primera ingesta de la medicación del estudio fue el Día 1.

### *Sujetos*

- 50 Sujetos entre las edades de 18 y 65 años fueron reclutados para el estudio de la forma habitual (base de datos de sujetos y anuncios en la comunidad). Los sujetos fueron cribados por vía telefónica antes de programar una visita de selección.

Los sujetos se incluyeron si estaban entre 18-65 años de edad, tenían un índice de masa corporal (IMC) > 18 kg/m<sup>2</sup> y < 30 kg/m<sup>2</sup> en la selección, estaban conformes con todas las visitas del estudio y procedimientos de visita, acordaron utilizar formas aprobadas de control de natalidad, y acordaron no iniciar/cambiar cualquier programa de ejercicio o dieta durante el estudio. Los sujetos fueron excluidos si previamente habían recibido la vacuna neumocócica, tenía alergias al producto probado, tenían alguna enfermedad sistémica, inflamatoria o crónica importante, tenían una infección activa o infección en el mes previo que requiriese antibióticos o medicamentos antivirales, habían utilizado fármacos inmunosupresores en los 5 años anteriores, se sabía que sufrían de adicción al alcohol o abuso de drogas, estaban embarazadas o en periodo de lactancia o tenían alguna condición médica que, en opinión del investigador, hubiera podido interferir con la participación del sujeto en el ensayo.

#### 10 *Diseño del estudio*

El estudio fue un ensayo aleatorizado controlado con placebo, doble ciego, de grupos paralelos con un período de investigación activa de 72 días. El objetivo principal fue evaluar el efecto inmunomodulador de Resistaid™ en los marcadores selectivos de la función inmune en la situación de una estimulación antigénica por la vacuna contra la neumonía neumocócica. Los principales criterios de valoración incluyeron 7 diferentes anticuerpos IgG neumocócicos. El objetivo secundario fue determinar si el producto Resistaid™ estimularía otras partes del sistema inmune en las que no había estímulo antigénico directo. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la IgA salivar, los recuentos de glóbulos blancos, el complemento (C3 y C4) y los niveles de citoquinas inflamatorias. El estudio se llevó a cabo en las premisas de la clínica de investigación Medicus Research situada en Northridge, California. La Aprobación de la IRB se obtuvo antes de la iniciación de cualquier actividad del estudio (Copernicus Group IRB, Cary, NC).

Los sujetos que cumplían los criterios de inclusión/exclusión para este estudio fueron asignados al grupo mediante el diseño de bloques al azar. El doble ciego se aseguró mediante sobres idénticos, envase exterior, etiquetado, color y consistencia de ambos productos de investigación (producto de investigación del estudio y placebo). No se produjo el desenmascaramiento de todo el equipo de investigación, incluyendo el equipo de análisis de datos hasta después de que se completó el análisis; los sujetos fueron cegados durante todo el ensayo.

Los sujetos del estudio acudieron a la clínica de investigación para un total de 5 visitas (V1-V5) durante 72 días. Los sujetos tomaron la primera dosis del producto de estudio asignado en la visita de selección (V1-Día 0) y continuaron tomándolo durante todo el estudio. Recibieron la vacuna neumocócica 23-valente en la visita de línea de base, que tuvo lugar 30 días después de empezar a tomar el producto o placebo (V2-Día 30). Acudieron para vigilancia de seguridad el día inmediatamente después de la vacuna (V3-Día 31) para observar la reacción en el sitio de administración de la vacuna. Después, los sujetos volvieron 21 días después de la vacuna (V4-Día 51) y, finalmente, 42 días después de la administración de la vacuna (V5-Día 72). En las visitas de estudio, se recogieron sangre, orina y saliva y a los sujetos se les interrogó acerca de cualquier cambio en el estado de salud. Adicionalmente, fueron evaluados en cuanto al cumplimiento por entrevista, diario, y a través de la evaluación de las botellas de productos del estudio devueltas.

Los anticuerpos neumocócicos potencialmente más inmunogénicos (Ab) se determinaron en consulta con el Centro de Vacunas de la UCLA como los anticuerpos con más probabilidades de responder a la vacunación con la vacuna 23-valente neumocócica disponible comercialmente. Estos anticuerpos incluyen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Se midió la IgA salivar a fin de supervisar los efectos no específicos sobre el sistema inmune de adaptación.

Se eligieron otros marcadores de la función inmune para representar la parte innata del sistema inmune incluyendo recuentos de glóbulos blancos (totales y subtipos), citoquinas inflamatorias, y complemento (C3 y C4). El control de la seguridad incluyó: la temperatura corporal, presión arterial, frecuencia cardíaca, examen físico, análisis de orina, recuento sanguíneo completo (CBC) y un panel metabólico completo (CMP), incluyendo pruebas de función hepática y renal.

#### 45 *Análisis de los datos*

Se usó Excel 2003 (Microsoft Corp, Redmond Wash.), para la entrada de datos, validación, reestructuración, cálculo de los cambios en las variables en el tiempo, reorganización y reformateo de los resultados, y la preparación de gráficos. Los análisis estadísticos se realizaron con el sistema SPSS Base System versión 17 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Los datos se analizaron usando pruebas t de muestras emparejadas para las comparaciones de los promedios en el sujeto, pruebas t de muestras independientes para comparaciones entre los grupos (placebo frente a los grupos activos de forma individual). Las comparaciones de la diferencia de puntuaciones para tanto dentro como entre grupos (placebo frente a los grupos activos individualmente) se analizaron mediante las pruebas t correspondientes. El análisis se completó antes de que el código de cegamiento se rompiera.

55

## Resultados

## Sujetos

5 Sesenta y cinco (65) sujetos fueron cribados en persona en la clínica de investigación y 53 se clasificaron para la asignación al azar en la visita de selección (V1). De los 53, 8 no volvieron para V2 y, por tanto, se incluyó un total de 45 sujetos en el análisis de intención a tratar. Las características de los sujetos de línea de base se dan en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas entre los grupos al inicio del estudio y no hubo cambios significativos en el peso corporal durante el estudio en ambos grupos.

N	21	24
Hombres	9 (42,9%)	16 (66,7%)
Mujeres	12 (57,1%)	8 (33,3%)
Edad (intervalo)	33,52 (19-62)	38,25 (20-64)

Tabla 1: Demografía de los sujetos

10 *Anticuerpos IgG neumocócicos*

Se midieron los anticuerpos IgG neumocócicos subtipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F en los Días 0 (V1), 51 (V4), y 72 (V5). No hubo diferencias significativas entre los grupos al inicio del estudio (Día 0).

15 Los niveles de IgG neumocócicos aumentaron desde la línea de base como se esperaba en respuesta a la vacuna. La suplementación con Resistaid™ causó un aumento significativamente mayor desde la línea base en los subtipos de anticuerpos IgG neumocócicos 18C y 23F en ambos días 51 y 72 (Tabla 2). Los valores promedio entre los grupos fueron también significativamente mayores en el grupo de Resistaid en los dos Días 51 y 72 para estos dos subtipos (Tabla 3).

20 Las puntuaciones de cambio de línea de base y los valores promedio fueron mayores en el grupo de Resistaid que en el grupo de placebo para la mayoría de los puntos de tiempo en los anticuerpos subtipos 4, 6B, 9V, y 19F, pero estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Anticuerpos 18C						
Día 0 (cribado)	Resistaid	21	1,4905	2,97891	0,65005	0,061
	Placebo	24	0,7167	1,34993	0,27555	
Día 51	Resistaid	21	9,5667	7,96438	1,73797	0,006
	Placebo	24	5,0583	5,80157	1,18424	
Día 72	Resistaid	21	9,1048	7,53196	1,64361	0,008
	Placebo	24	4,9333	5,26338	1,07438	
Anticuerpos 23F						
Día 0 (cribado)	Resistaid	21	0,7429	0,92605	0,20208	0,59
	Placebo	24	1,0833	1,87516	0,38277	
Día 51	Resistaid	21	7,0714	7,40602	1,61613	0,002
	Placebo	24	4,3250	4,62011	0,94308	
Día 72	Resistaid	21	7,0238	7,31505	1,59627	0,041
	Placebo	24	4,5458	5,23084	1,06774	

Tabla 2: Comparación de valores promedio para los subtipos neumocócicos 18C y 23F

18c						
Cambio de Día 51 a Día 0 (cribado)	Resistaid	21	8,0762	7,12481	1,55476	0,033
	Placebo	24	4,3417	5,09645	1,04031	
Cambio de Día 72 a Día 0 (cribado)	Resistaid	21	7,6143	6,80605	1,48520	0,012
	Placebo	24	4,2167	4,69270	0,95789	
23F						
Cambio de Día 51 a Día 0 (cribado)	Resistaid	21	6,3286	7,36180	1,60648	0,001
	Placebo	24	3,2417	4,28251	0,87416	
Cambio de Día 72 a Día 0 (cribado)	Resistaid	21	6,2810	7,16782	1,56415	0,003
	Placebo	24	3,4625	4,23985	0,86546	

Tabla 3: Comparación de los cambios desde la línea de base para los subtipos neumocócicos 18C y 23F

*IgA salivar*

- 5 No hubo cambios significativos en el aumento de la IgA salivar desde el Día 0 al Día 51 o Día 0 al Día 72 en ninguno de los grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en los valores promedio entre los grupos.

*Células blancas de la sangre*

- 10 Las comparaciones entre los grupos de arabinogalactano y el placebo en los Días 0, 30, 31, 51 o 72 no encontraron diferencias significativas en los recuentos de glóbulos blancos. El cambio de la línea de base del Día 0 al Día 72 fue significativamente mayor en el grupo de arabinogalactano que el grupo placebo ( $p = 0,045$ ), sin embargo, la magnitud de las puntuaciones de cambio fue demasiado pequeña para ser clínicamente significativa.

- 15 No hubo diferencias significativas en los recuentos de linfocitos, neutrófilos, monocitos, basófilos o en la comparación de los valores promedio entre los grupos en cualquier punto de tiempo. Al comparar el cambio desde la línea de base en cada punto de tiempo, no hubo diferencias entre los grupos para neutrófilos, linfocitos, o monocitos. Los cambios desde la línea de base para los basófilos no fueron diferentes excepto por el cambio del Día 0 al Día 72 en el que hubo una pequeña pero significativa diferencia en favor del grupo de placebo ( $p = 0,042$ ).

- 20 Los recuentos de eosinófilos fueron diferentes entre los grupos en el Día 30 ( $p = 0,006$ ) y el Día 51 ( $p = 0,014$ ) a favor del grupo de arabinogalactano. Los cambios desde la línea de base hasta el Día 31 y el cambio desde la línea base al Día 51 también fueron significativos en favor del grupo de arabinogalactano ( $p = 0,035$  y  $p = 0,006$  respectivamente).

*Complemento*

Las comparaciones de los promedios y los cambios desde la línea de base para los niveles de complemento entre los grupos de arabinogalactano y placebo no fueron significativamente diferentes.

*Citoquinas*

- 25 El análisis de los niveles de citoquinas inflamatorias se realizó mediante inmunoensayo de tipo sándwich (Affymetrix, San Diego, California). La comparación de los niveles de citoquinas entre los grupos no encontró diferencias significativas en los promedios para el péptido epitelial activador de neutrófilos (ENA)-78, eotaxina, factor estimulador de las colonias de monocitos granulocitos (GM-CSF), interferón-gamma (IFNg), interleucina (IL)-10, IL-12P40, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, proteína quimiotáctica de monocitos (MCP)-1, MCP-3, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)-BB o factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa. Al comparar el cambio de citoquinas desde la línea de base entre los grupos, sólo el cambio de IL-6 del Día 0 al Día 31 mostró una diferencia significativa a favor del grupo de arabinogalactano ( $p = 0,046$ ).

*Seguridad*

5 No se informaron eventos adversos graves durante este estudio. Hubo nueve eventos adversos de leve a moderados en el grupo de arabinogalactano y siete en el grupo de placebo. Los eventos adversos fueron determinados como que no estaban relacionados con el estudio del producto y eran las exacerbaciones de condiciones médicas pre-existentes. Todos los EAs fueron seguidos por el personal médico de la clínica de investigación.

**Bibliografía**

1. Artz AS, Ershler WB, Longo DL: Pneumococcal vaccination and revaccination of older adults. Clin Microbiol Rev 2003, 16: 308-318.
- 10 2. Deloria-Knoll M, Steinhoff M, Semba RD, Nelson K, Vlahov D, Meinert CL: Effect of zinc and vitamin A supplementation on antibody responses to a pneumococcal conjugate vaccine in HIV-positive injection drug users: a randomized trial. Vaccine 2006, 24: 1670-1679.
3. Moriguti JC, Ferriolli E, Donadi EA, Marchini JS: Effects of arginine supplementation on the humoral and innate immune response of older people. Eur J Clin Nutr 2005, 59: 1362-1366.
- 15 4. Lamm S, Sheng Y, Pero RW: Persistent response to pneumococcal vaccine in individuals supplemented with a novel water soluble extract of Uncaria tomentosa, C-Med-100. Phytomedicine 2001, 8: 267-274.
5. Roxas M, Jurenka J: Colds and influenza: a review of diagnosis and conventional, botanical, and nutritional considerations. Altern Med Rev 2007, 12: 25-48.
6. Kelly GS: Larch arabinogalactan: clinical relevance of a novel immune-enhancing polysaccharide. Altern Med Rev 1999, 4: 96-103.
- 20 7. Currier NL, Lejtenyi D, Miller SC: Effect over time of in-vivo administration of the polysaccharide arabinogalactan on immune and hemopoietic cell lineages in murine spleen and bone marrow. Phytomedicine 2003, 10: 145-153.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que contiene arabinogalactano para uso en la potenciación de la respuesta inmune de adaptación contra la exposición a antígeno(s) exterior(es) efectuada por la vacunación, en donde dicha composición se administra a los sujetos empezando de 30 a 70 días antes de la fase de exposición a dicho(s) antígeno(s) exterior(es) y al menos hasta 42 días después de dicha exposición en base diaria en una cantidad de 4,5 g a 30 g, en donde dicha composición se administra en forma de bebidas funcionales, comidas funcionales o como suplementos de la dieta.
- 10 2. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde dicha comida funcional se administra en forma de barras, cereales de desayuno etc. o como suplementos de la dieta tales como cápsulas, comprimidos, mezclas de polvos secos o premezclas.
3. La composición para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la vacuna usada en la vacunación se dirige contra un antígeno derivado de o que es parte de un agente seleccionado del grupo que consiste de bacterias, virus, toxinas, priones, viroides y satélites.
- 15 4. La composición para uso según la reivindicación 3, en donde dicho agente se usa en una forma viva o inactivada.
5. La composición para uso según la reivindicación 3 o 4, en donde dicha vacuna es una vacuna neumocócica.
- 20 6. La composición para uso según la reivindicación 5, en donde dicha vacuna neumocócica se dirige contra bacterias del género *Streptococcus* preferiblemente la cepa *Streptococcus pneumoniae*.
7. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha vacunación se lleva a cabo por vía subcutánea, intramuscular, oral, nasal, por inhalación o por medio de parches.
8. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la vacunación se lleva a cabo repetidamente, preferiblemente cada 6 meses, más preferiblemente una vez al año y lo más preferible una vez cada 10 años.
- 25 9. Un kit que comprende (1) una composición de arabinogalactano y (2) una vacuna, para uso según la reivindicación 1.
10. El kit para uso según la reivindicación 9, en donde dicha vacuna es una vacuna neumocócica, preferiblemente una vacuna dirigida contra bacterias del género *Streptococcus*, más preferiblemente la cepa *Streptococcus pneumoniae*.
- 30 11. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o el kit para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en donde el arabinogalactano se deriva de las plantas.