(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 707 386**

(51) Int. Cl.:

| | | | |
|---|---|---|---|
| ***A61P 31/18*** | (2006.01) | ***A61K 31/592*** | (2006.01) |
| ***A61P 3/02*** | (2006.01) | ***A61K 31/593*** | (2006.01) |
| ***A61K 45/06*** | (2006.01) | ***A61K 31/355*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/07*** | (2006.01) | ***A61K 31/122*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/51*** | (2006.01) | ***A61K 31/519*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/525*** | (2006.01) | ***A61K 33/04*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/197*** | (2006.01) | ***A61K 33/06*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/4415*** | (2006.01) | ***A61K 33/24*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/714*** | (2006.01) | ***A61K 33/26*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/375*** | (2006.01) | | |

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2003** **PCT/GB2003/005688**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2004** **WO04060487**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2003** **E 03786164 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018** **EP 1590046**

(54) Título: **Composición para el tratamiento de VIH o sida**

(30) Prioridad:

**03.01.2003 GB 0300078**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**03.04.2019**

(73) Titular/es:

**VITABIOTICS LIMITED (100.0%)**
**1 Apsley Way**
**London NW2 7HF , GB**

(72) Inventor/es:

**TAYLOR, ROBERT y**
**LALVANI, KARTAR**

(74) Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 707 386 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composición para el tratamiento de VIH o sida

Campo técnico

Esta invención se refiere a una composición de constituyentes bioquímicos para uso en el tratamiento del virus VIH y del sida.

Antecedentes

Más de treinta y tres millones de personas viven en la actualidad con VIH o sida. La gran mayoría de estas personas está en el mundo en desarrollo. Una serie de estudios observacionales ha indicado una asociación entre niveles bajos de micronutrientes, un progreso acelerado de la enfermedad 111V-1 y una diseminación incrementada de VIH-1 en secreciones vaginales. Solo se han realizado hasta la fecha dos ensayos de intervención aleatorizados de suplementación de micronutrientes en infección por VIH-1, uno en mujeres embarazadas en Tanzania, y el otro en pacientes hospitalizados en Canadá y los dos demostraron beneficios. Estos informes refuerzan la posibilidad de que la suplementación de micronutrientes pueda retardar el progreso de la enfermedad por VIH-1 y reducir la transmisión sexual del virus.

La evaluación de las terapias de suplementación de micronutrientes tiene gran importancia para el mundo en desarrollo donde muy pocos pacientes tienen acceso a terapias antirretrovirales u otras terapias y donde el incremento de la ingesta de micronutrientes de las poblaciones es probable que sea una medida de salud pública factible y de coste eficaz.

El tratamiento recomendado por los hospitales públicos para los pacientes infectados por el VIH es una terapia farmacológica antirretroviral triple que incluye un inhibidor de la proteasa. En realidad, no todos los pacientes reciben monoterapia con AZT (zidovudina) y casi ninguno recibe doble o triple terapia farmacológica. Los recursos disponibles para fármacos han disminuido aún más durante la crisis económica actual (*Science* [1998] 280: 1873, *AIDS* [1998] 12: 1521, *AIDS* [1992] 6: 393). Una terapia asociada antirretroviral altamente activa es incosteable para la inmensa mayoría y, así, se requieren urgentemente terapias alternativas eficaces y baratas. Hay una creciente evidencia de que las deficiencias en vitaminas y minerales pueden desempeñar una función importante en el progreso y la transmisión de la enfermedad por VIH. En principio, hay varias razones por las que esto podría ser así.

Primero, los pacientes con VIH se encuentran en condiciones de estrés oxidativo desde la infección y la pérdida progresiva de células T CD4 (*Free Radical Biology and Medicine* [1996] 5: 641). Segundo, se requiere una serie de micronutrientes para la función inmunitaria normal y, así, son importantes para luchar contra la infección (*Nutrition* [1998] 14: 634, *Nutrition Reviews* [1998] 56: S38, *Clinical Infectious Diseases* [1998] 26: 711). Tercero, se reduce la ingesta nutricional integral puesto que una serie de afecciones clínicas asociadas al VIH incluyendo lesiones en las mucosas de la orofaringe y el esófago, fiebre y tumores malignos, disminuyen el apetito, al tiempo que otras afecciones asociadas al VIH tales como la diarrea y la mala absorción, incrementan la demanda de nutrientes o dificultan su absorción (*Gut* [1997] 41: 805, *Journal of the American Dietary Association* [1994] 94: 1019, *American Journal of clinical nutrition* [1993] 58: 417).

Varios estudios observacionales han indicado la función de los niveles de micronutrientes en la infección por VIH en países desarrollados. Los niveles bajos en plasma de vitamina A (*Archives of internal medicine* [1993] 153: 2149, *Journal of infectious diseases* [1995] 171: 1196), vitamina B12 [*Journal of nutrition* [1997] 127: 345), selenio (*Journal of acquired immune deficiency syndrome Hum. Retrovirl*. [1997] 15: 370) y cinc [*AIDS* [1995] 9: 1051) se han descrito todos como factores de riesgo para la mortalidad o el progreso más rápido a sida durante la infección por VIH.

Se proporciona más evidencia de la función de los niveles de micronutrientes en la infección por VIH por un estudio de cohorte en 280 hombres homosexuales infectados por VIH-1 seguido durante 8 años, realizado en Estados Unidos. Este estudio encontró que las ingestas altas de B1, B2, B6 y niacina, cuando se valoraba mediante un cuestionario de frecuencia alimentaria autoadministrada, se asociaban a un progreso reducido a sida y a una supervivencia mejorada (*American journal of journal epidemiology* [1993] 138: 937, *American journal of epidemiology* [1996] 143: 1244), pero la relación entre la vitamina A y el progreso a sida era una curva en forma de U con una ingesta entre 2 y 4 veces la ingesta dietética recomendada que se asociaba a un progreso reducido y una supervivencia mejorada y todo incremento de la ingesta de cinc se asoció a una supervivencia más escasa.

Sin embargo, en todos estos estudios es problemático el uso de los niveles en plasma de vitaminas o minerales para valorar el estado. Los niveles en plasma son, con frecuencia, demasiado poco sensibles o no específicos para que sean herramientas útiles para valorar las deficiencias de micronutrientes y este es el caso, en particular, durante la infección. La única manera eficaz de desentrañar la causa y el efecto en los estudios de micronutrientes y la tasa más reducida de progreso de la enfermedad es realizar ensayos de intervención.

Un factor importante en la transmisión sexual de la infección por VIH es el nivel de diseminación de células

infectadas por el VIH. Un reciente estudio transversal realizado en Kenia ha demostrado que poca vitamina A en el plasma se asociaba a un riesgo incrementado hasta 13 veces de diseminación vaginal de ADN de VIH-1, después de controlar el recuento de CD4 (*Lancet* [1997] 350: 922). Se conoce poco de la asociación entre deficiencia de micronutrientes y secreciones de células infectadas por VIH en el semen. Sin embargo, un reciente estudio de Malawi ha demostrado que las concentraciones de ARN del VIH-1 seminal eran, en promedio, ocho veces mayores en hombres con uretritis que en hombres sin uretritis (*Lancet* [1997] 349: 1868) y se ha sugerido que los hombres africanos infectados por VIH presentan niveles más altos de VIH en sangre y en semen que los pacientes en países desarrollados con niveles similares de recuento de células CD4 (*Journal of infectious diseases* [1998] 177: 1742). Además, un estudio realizado en el Hospital Siriraj también ha demostrado una alta tasa de diseminación seminal y cervicovaginal del VIH, que refuerza la posibilidad de que de esta manera, en parte, se haya favorecido la rápida propagación de subtipo E por transmisión heterosexual en Tailandia (*Journal of medical association of Thailand* [1997] 80: 348).

Dos ensayos controlados y aleatorizados proporcionan soporte para suplementación con micronutrientes en la infección por el VIH. En el primero, a 1075 mujeres embarazadas infectadas por el VIH en Tanzania, con recuento medio de células CD4 al inicio de 449 células/ml, se les asignó de manera aleatoria tomar una dosis diaria de vitamina A sola, multivitaminas excluyendo vitamina A, multivitaminas y vitamina A combinada, o placebo (*Epidemiology* [1998] 9: 457), de 12 a 27 semanas de gestación hasta el momento del parto. A las 6 y a las 30 semanas posparto, el incremento promedio en el recuento de CD4, respectivamente, fue un 33 % y un 40 % mayor en mujeres que habían tomado multivitaminas que en mujeres que no habían tomado multivitaminas.

En un segundo ensayo controlado y aleatorizado, a 49 pacientes infectados por VIH, adultos, canadienses, 24 de los cuales tenían sida, se les asignó de manera aleatoria que tomaran 800 U. I. de vitamina E combinadas con 1000 mg de vitamina C o un placebo, a diario, durante 3 meses (*AIDS* [1998] 12: 1653). Los pacientes en los dos grupos fueron comparables al inicio, pero al final del periodo de estudio, la carga vírica promedio fue aproximadamente 1,0 copias logio/ml menor en el grupo con vitaminas que en el grupo con placebo (p = 0,1), una cifra que se considera que proporciona beneficio clínico (*Science* [1996] 272: 1167). Además, la intervención redujo el estrés oxidativo. No se indicó el efecto sobre el recuento de CD4.

Hay diferentes mecanismos potenciales para un efecto protector de los suplementos de micronutrientes (*Epidemiology* [1998] 9: 457). En resumen, es probable que el efecto protector de los micronutrientes esté mediado por el aumento del sistema inmunitario por proliferación y maduración aumentadas de las células inmunitarias y la función mejorada de las células asesinas naturales y las subseries de células T (incluyendo CD4). Esto, a su vez, podría reducir el riesgo de infecciones oportunistas y reducir posiblemente la carga vírica y la diseminación del virus. En individuos no infectados por el VIH hay considerable evidencia, alguna de ensayos clínicos (*Lancet* [1992] 340: 1124), de que los suplementos de micronutrientes aumentan la inmunidad celular y humoral. Los estudios sobre infección por VIH también han demostrado que el ácido retinoico, el carotenoide halocintiaxantina y la vitamina E podrían bloquear la replicación del VIH *in vitro*.

Muchos de los datos se han indicado a partir de estudios observacionales y adolecen de los problemas de interpretación discutidos anteriormente y de la posibilidad de que las asociaciones fueran simplemente un marcador para la fase de la enfermedad o el resultado del efecto confuso de algún otro factor desconocido. La evidencia convincente de la función potencial de los micronutrientes solo puede proporcionarse por ensayos controlados aleatorizados, de los cuales, como se discutió anteriormente, se han realizado dos; pero uno fue en mujeres embarazadas y no se midió ningún criterio clínico de valoración en la madre, mientras que el otro fue un estudio preliminar de tamaño demasiado pequeño. Así, la relevancia clínica de estos hallazgos no es clara. Además, no se conoce si los hallazgos de esos estudios que fueron llevados a cabo solo en mujeres embarazadas pueden generalizarse a otras poblaciones tales como los hombres, asistentes de ETS o trabajadoras sexuales.

Hay ensayos en marcha en la actualidad en varios países africanos para determinar si la vitamina A puede afectar a la transmisión vertical del VIH (*Proceedings of the Nutrition Society* 119981 57: 159). Sin embargo, el hecho de que coexistan normalmente múltiples deficiencias de micronutrientes y que, con frecuencia, interactúen puede hacer difícil interpretar y generalizar los resultados de estudios de micronutrientes solos. Por ejemplo, se requiere cinc para la movilización de la vitamina A de los almacenes en el hígado y, así, los beneficios de la vitamina A deberían perderse en una población deficiente en cinc si esta no se diera junto al cinc. Además, puesto que se requieren varios micronutrientes para las mismas funciones inmunitarias, la repleción de los micronutrientes limitantes solo puede incrementar la función hasta un nivel en que otro nutriente se haga limitante. Así, no parece razonable evaluar un único micronutriente en el contexto de múltiples deficiencias coexistentes y que interactúen.

Descripción de la invención

El problema con muchos de los estudios llevados a cabo sobre el VIH y el sida es que no justifican todas las necesidades bioquímicas potenciales de los pacientes. Esta invención se ha concebido, por lo tanto, para proporcionar una fórmula comprehensiva para el sistema inmunitario, con niveles eficaces de antioxidantes y un fuerte énfasis sobre el mineral vital selenio. Las vitaminas C y E se incluyen porque circulan en el cuerpo para

ayudar a proteger contra el daño ocasionado por los radicales libres. Otros nutrientes tales como el betacaroteno se incluyen porque protegen el ADN y las células del interior. La formulación también se ha concebido para proporcionar los minerales vitales para ayudar a las enzimas antioxidantes del cuerpo: superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa. Estas eliminan los productos químicos perjudiciales incluyendo radicales libres y peróxidos. La acción de estas enzimas depende de la presencia de manganeso, cobre, cinc, hierro y selenio. Las enzimas antioxidantes del cuerpo requieren aminoácidos. Las personas con VIH o sida, debido a su apetito reducido, carecen normalmente de otros nutrientes vitales, tales como vitamina B1, yodo, cromo y manganeso. Aunque estos no son esenciales para el sistema inmunitario, su deficiencia tendrá lugar normalmente como resultado de una deficiencia del sistema inmunitario, y por esa razón se incluyen en la formulación. Esta formulación puede tener también, por lo tanto, efectos distintos de por la realización del número de células CD4 o su actividad. Este objetivo médico de la invención es, por lo tanto, proporcionar una suplementación de micronutrientes regular en el progreso del VIH-1, en la secreción de ARN de VIH seminal en hombres y en la diseminación de ARN de VIH-1 en secreciones endocervicales y vaginales en mujeres. La finalidad de la formulación descrita es el tratamiento del virus del VIH y el sida al que conduce normalmente. El interés principal es en países en desarrollo, en donde tiene importancia fundamental de salud pública. No hay complementos diarios recomendados de micronutrientes para las personas con infecciones, pero se piensa que sus requerimientos son considerablemente mayores que los de las personas sanas (*Nutrition* [1994] 10: 16, *Journal of acquired immune deficiency syndrome* [1995] 8: 199). Estas dosis generalmente exceden los complementos diarios recomendados para personas sanas, pero son similares a las usadas en los ensayos aleatorizados realizados en Canadá y Kenia (*AIDS* [1998] 12: 1653, *Lancet* [1998] 351: 1477). Las dosis usadas en la formulación son mayores deliberadamente que las que se usarían en personas sanas, para justificar las necesidades específicas de los trastornos médicos a los que se destina la formulación.

*European Journal of Clinical Nutrition* [2001] 55 (2) 107-114 (M. Batterham *et al.*), que se refirió como D3, es la técnica anterior más cercana. Contiene algunos de los constituyentes de la presente invención. Aunque se refiere a VIH /sida, no afecta a la mortalidad y solo pudo mejorar los marcadores de la defensa antioxidante y el estrés oxidativo. La dosis diaria óptima que se tiene que usar en la formulación es la siguiente:

| | | |
|---|---|---|
| Vitamina A | 1500 µg | (5000 U. I.) |
| Betacaroteno | 6 mg | |
| Tiamina (vitamina B1) | 15 mg | |
| Riboflavina (vitamina B2) | 10 mg | |
| Ácido pantoténico (vitamina B5) | 20 mg | |
| Vitamina B6 | 20 mg | |
| Vitamina B12 | 15 µg | |
| Folacina (ácido fólico) | 500 µg | |
| Vitamina C | 300 mg | |
| Vitamina D | 10 µg | (400 U. I.) |
| Vitamina E (fuente natural) | 120 mg | |
| Vitamina K | 95 µg | |
| Hierro | 6 mg | |
| Magnesio | 100 mg | |
| Cinc | 15 mg | |
| Yodo | 200 µg | |

| | |
|---|---|
| Cobre | 2 mg |
| Manganeso | 4 mg |
| Selenio | 200 µg |
| Cromo | 100 µg |
| Cistina | 40 mg |
| Metionina | 40 mg |
| Bioflavonoides | 30 mg |

Aplicabilidad industrial

Por lo tanto, según esta invención, hay una composición farmacéutica, o el uso de esa composición en la fabricación de un medicamento, o un método de tratamiento que incluye el uso de esa composición farmacéutica para su administración combinada, secuencial o simultánea, en cualquier forma, por cualquier vía, para el tratamiento del virus del VIH o del sida. Los constituyentes principales de esa formulación son: vitamina A, vitamina C, vitamina E y al menos 20 µg de selenio. Esa formulación también puede comprender: betacaroteno, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B5, vitamina B6, vitamina B12, ácido fólico, vitamina D, vitamina K, hierro, magnesio, cinc, yodo, cobre, manganeso, cromo, cistina, metionina y bioflavonoides.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del VIH o el sida, para administración combinada, secuencial o simultánea, en cualquier forma, por cualquier vía biológica, que comprende: vitamina A, beta-caroteno, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B5, vitamina B6, vitamina B12, ácido fólico, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, hierro, magnesio, cinc, yodo, cobre, manganeso, selenio, cromo, cistina, metionina y bioflavonoides.

2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, para uso como en la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica no comprende más de 300 mg de aminoácidos en una proteína o forma compleja de aminoácidos.

3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, para uso como en la reivindicación 1, que consiste esencialmente en los componentes definidos en la reivindicación relevante.

4. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para el tratamiento del sida.

5. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento de VIH.

6. Una composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso como en la reivindicación 1, en donde la mejora en la enfermedad se consigue por un mecanismo que es independiente del número de células CD4 o de su actividad.