



(19) OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 246 178**

(21) Número de solicitud: **200403159**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(12)

PATENTE DE INVENCIÓN

B1

(22) Fecha de presentación: **08.05.2003**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.2006**

Fecha de la concesión: **06.02.2007**

(45) Fecha de anuncio de la concesión: **01.03.2007**

(45) Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

(62) Número de la solicitud inicial: **200301054**

(73) Titular/es: **Universidad de Zaragoza**
c/ Baltasar Gracián, 1 Entlo.
50005 Zaragoza, ES

(72) Inventor/es: **Sarasa Barrio, José Manuel**

(74) Agente: **No consta**

(54) Título: **Uso de anticuerpos para el tratamiento de enfermedades amiloideas.**

(57) Resumen:

Uso de anticuerpos para el tratamiento de enfermedades amiloideas.

Uso del péptido de SEQ NO 1 obtenido a partir de la proteína beta amiloide o del correspondiente anticuerpo, obtenido por inmunización de mamíferos o aves con una proteína conjugada a dicho péptido, en la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades relacionadas, que supera las desventajas asociadas a usar péptidos, proteínas o inmunógenos endógenos.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Uso de anticuerpos para el tratamiento de enfermedades amiloideas.

5 La presente invención se relaciona con una vacuna para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la presencia de depósitos amiloideos, entre las que se encuentra la enfermedad de Alzheimer.

Estado de la técnica anterior

10 Se conocen ciertos hechos acerca de los fenómenos bioquímicos y metabólicos asociados con la presencia de la enfermedad de Alzheimer (AD). Dos cambios morfológicos e histopatológicos observados en cerebros con enfermedad de Alzheimer son las marañas neurofibrilares (NFT) y los depósitos amiloideos. Las marañas neurofibrilares intraneuronales están presentes también en otras enfermedades neurodegenerativas, pero la presencia de los depósitos amiloideos tanto en los espacios intraneuronales (placas neuríticas) como en las proximidades de la microvasculatura 15 (placas vasculares) parece ser característico de la enfermedad de Alzheimer. De estas, las placas neuríticas parecen ser las más frecuentes (Price, D.L., y col., Drug Development Research (1985) 5:59-68).

El componente principal de estas placas amiloideas es un péptido de 40-42 aminoácidos denominado péptido amiloide A β 4.

20 El péptido amiloide A β 4 es un polipéptido originado por proteólisis a partir de unas glucoproteínas de membrana denominadas proteínas precursoras del péptido amiloide A β 4 (β APP). Estando estas proteínas, precursoras del péptido amiloide, constituidas por 695 a 770 aminoácidos, siendo todas ellas producidas por el mismo gen.

25 Se han identificado dos variantes principales del péptido amiloide A β 4, el péptido A β 40 y el A β 42, de 40 y 42 aminoácidos respectivamente, que presentan una distribución tisular diferente en condiciones tanto fisiológicas como patológicas. Es la variante de 42 aminoácidos la forma predominante en las placas amiloideas localizadas en cerebros de enfermos de Alzheimer.

30 Hasta la fecha se han propuesto diferentes posibles soluciones hacia una posible vacuna frente a la enfermedad de Alzheimer.

En la EP 526.511 se propone la administración de dosis homeopáticas de A β a pacientes con AD preestablecida. Sin embargo, debido a que las dosis empleadas apenas varían los niveles de A β endógeno circulante en plasma, no se 35 espera ningún beneficio terapéutico.

Schenk *et al.*, (Nature, 1999; 400 : 173-177) describe la inmunización con A β 42, de ratones transgénicos PDAPP, los cuales sobreexpresan APP mutante humana, previniendo la formación de placas amiloideas, distrofia neurítica y astrogliosis.

40 En la solicitud de patente WO 99/27944 (Schenk D.) se describe el tratamiento de AD por administración de A β 42 a un paciente.

Un ensayo clínico de fase II en 360 pacientes diagnosticados con media a moderada AD en 4 países Europeos 45 y Estados Unidos en el que se empleaba péptido amiloide A β 42 como antígeno, fue discontinuado tras reportarse encefalitis en algunos de los pacientes (Scrip Daily Online, 25 Feb 2002, S007455320, The Scientist 16[7]:22, Apr. 1, 2002).

50 El problema de emplear como vacuna una proteína endógena (o una proteína presente naturalmente en el animal que está siendo vacunado), como es en el caso de el péptido A β 42, es que el organismo responde fabricando anticuerpos frente a A β 42 y frente a fracciones más cortas que pueden tener también funciones fisiológicas todavía desconocidas, entre algunos de los posibles problemas podemos citar el posible desarrollo de enfermedades autoinmunes debido a la generación de anticuerpos frente a la proteína endógena, dificultad en la generación de una respuesta inmune debido al fallo del sistema inmune para reconocer抗ígenos endógenos y posible desarrollo de una respuesta inflamatoria aguda.

La presente invención está dirigida al tratamiento de Alzheimer y otras enfermedades amiloideas por administración bien de un péptido, de la parte C-terminal de A β conjugado con una proteína, que en una realización preferida de la presente invención dicha proteína es la hemocianina de lapa (KLH, Keyhole Limpet Hemocyanin en inglés), o bien 60 del correspondiente anticuerpo obtenido por inmunización de mamíferos o aves con dicho péptido.

En la ES 2.201.929 se describen cuatro anticuerpos policlonales que reconocen específicamente los péptidos amiloideos A β 40 y A β 42. Entre ellos se encuentra el anticuerpo políclonal obtenible por inmunización de mamíferos con una proteína conjugada con el péptido de SEQ ID NO 1. En esta patente se describe también el uso de éstos en métodos de valoración de fármacos que degradan o inhiben la formación de los péptidos amiloideos anteriores.

Explicación de la invención

Es por tanto deseable contar con medicamentos que comprendan un agente activo capaz de inducir una respuesta inmune frente a los péptidos amiloideos. La inducción de una respuesta inmune puede ser activa o pasiva.

5 Los inventores sorprendentemente han encontrado que el empleo del péptido de SEQ ID NO 1, bien como inmunógeno para inducir de manera activa la respuesta inmune frente a los péptidos amiloideos, o bien del correspondiente anticuerpo, obtenido por inmunización de mamíferos o aves con una proteína conjugada a dicho péptido, para inducir de manera pasiva la respuesta inmune frente a los péptidos amiloideos, supera las desventajas asociadas a usar péptidos, 10 proteínas o immunógenos endógenos.

De modo que, según una realización de la presente invención, se proporciona una vacuna para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades relacionadas, que supera las desventajas asociadas a usar péptidos, proteínas o immunógenos endógenos.

15 Ejemplos de otras enfermedades caracterizadas por depósitos amiloideos son el Síndrome Hereditario Islánico, mieloma múltiple, encefalopatías espongiforme, incluyendo la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

20 Para los propósitos de la presente invención, los siguientes términos son definidos a continuación:

El término “enfermedades amiloideas relacionadas” incluye enfermedades asociadas con la acumulación de amiloide el cual puede estar restringido a un órgano, amiloidosis localizada, o difundido en varios órganos, amiloidosis sistémica. Amiloidosis secundaria puede ser asociada con infecciones crónicas (como p.e. tuberculosis) o inflamación crónica (p.e. artritis reumatoide), Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) y otro tipo de amiloidosis sistémica encontrada 25 en pacientes en tratamiento de hemodiálisis de largo plazo. Formas localizadas de amiloidosis incluye, sin limitarse a estas, diabetes tipo II y cualquier otra enfermedad relacionada con esta, enfermedades neurodegenerativas con SCRAPIE, encefalitis espongiforme bovina, enfermedad de Cretzfeldt-Jakob, enfermedad de Alzheimer, angiopatía amiloide cerebral.

30 El término “inmunización pasiva” es utilizado para referirse a la administración de anticuerpos o fragmentos de ellos a un individuo con la intención de conferirle inmunidad.

El término “inmunización activa” es utilizado para referirse a la administración de péptidos que actúan como inmunógenos, a un individuo con la intención de conferirle inmunidad.

35 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un péptido seleccionado entre el grupo formado por el péptido de SEQ ID NO 1, los péptidos con una secuencia resultante de eliminar los restos de aminoácido N-terminal y/o C-terminal de SEQ ID NO 1 y los péptidos resultantes de añadir a cualquiera de las secuencias precedentes los restos de aminoácido necesarios para la conjugación de una proteína, en la preparación de 40 un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad caracterizada por la acumulación de depósitos amiloideos en el cerebro de un paciente.

Según una realización preferida, el péptido induce la producción de anticuerpos capaces de reconocer de forma específica cualquiera de las variantes predominantes del péptido beta amiloide A β 40 y A β 42.

45 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un anticuerpo o un fragmento activo o derivado de un anticuerpo obtenible por inmunización de mamíferos con una proteína conjugada al péptido de SEQ ID NO 1, en la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad caracterizada por la acumulación de depósitos amiloideos en el cerebro de un paciente.

50 Según una realización preferida, el anticuerpo, fragmento activo o derivado es capaz de reconocer de forma específica cualquiera de las variantes predominantes del péptido beta amiloide A β 40 y A β 42.

55 El medicamento obtenido puede ser empleado tanto en pacientes asintomáticos como en aquellos que ya muestran síntomas de la enfermedad.

De acuerdo con la presente invención, las composiciones capaces de provocar una respuesta inmune dirigida contra ciertos componentes de las placas amiloideas son efectivas para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con depósitos amiloideos. En particular, de acuerdo con una realización de la presente invención, es posible prevenir el progreso, disminuir los síntomas y/o reducir el proceso de deposición amiloide en un individuo, cuando una dosis inmunoestimuladora del péptido o de un anticuerpo obtenido a partir de éste, es administrado al paciente.

60 Los anticuerpos empleados son obtenidos por inmunización de mamíferos o aves, mediante el empleo de un péptido conjugado a una proteína como inmunógeno.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, los mamíferos empleados para su inmunización pueden ser rumiantes, équidos, lagomorfos, carnívoros, primates o cualquier otro animal que permita obtener cantida-

ES 2 246 178 B1

des de suero adecuadas como para extraer de éste suficiente cantidad de anticuerpo. De entre las aves empleadas para su inmunización podemos citar, no considerándose de forma limitativa, las galliformes, anseriformes y columbiformes, entre otras.

5 En esta solicitud los aminoácidos se abrevian utilizando los códigos de una letra aceptados en el campo, en la forma que se muestra a continuación:

A= Ala = alanina,

10 C= Cys = cisteína,

D= Asp = ácido aspártico,

E= Glu = ácido glutámico,

15 F= Phe = fenilalanina,

G= Gly = glicina,

20 H= His = histidina,

I= Ile = isoleucina,

K= Lys = lisina,

25 L= Leu = leucina,

M= Met = metionina,

30 N= Asn = asparagina,

P= Pro = prolina

Q= Gln = glutamina,

35 R= Arg = arginina,

S= Ser = serina,

40 T= Thr = treonina,

V= Val = valina,

45 W= Trp = triptofano,

Y= Tyr = tirosina,

La secuencia descrita anteriormente en la presente invención, e identificada como SEQ ID NO 1, se corresponde con la siguiente secuencia de aminoácidos:

50 SEQ ID NO 1 RHDSGYEVHHQK

Los anticuerpos obtenidos a partir de los péptidos anteriores reciben en la presente solicitud el código de SAR-1.

55 La información relativa a la identificación de las secuencias peptídicas, descritas en la presente invención, que se acompaña a la presente memoria en formato legible por ordenador, es idéntica al listado de secuencias que se presenta acompañando a la memoria.

Breve descripción de las figuras

60 Figura 1.- Placas amiloïdes en cerebros con Alzheimer detectadas con el anticuerpo SAR-4.

Figura 2.- Western Blot en el que se demuestra la especificidad del anticuerpo SAR-1, el cual detecta específicamente las dos isoformas, pero teniendo más afinidad por la supuestamente más neurotóxica ($A\beta$ 42). En cada calle se ha cargado el péptido indicado en la cantidad de nanogramos especificada (10, 100, 200 ó 500).

Ejemplos

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

5 **Ejemplo 1***Generación de anticuerpos policlonales*

Los anticuerpos policlonales fueron generados por inmunización de conejos New Zealand White contra el péptido 10 acoplado a KLH que se utilizó como inmunógeno.

El inmunógeno se inyectó en dos conejos, realizándose cinco inyecciones: la primera inyección intradérmica del conjugado péptido-KLH en PBS y emulsionados en adyuvante completo de Freund y cuatro más intramusculares, a modo de dosis de recuerdo en los días 14, 28, 49 y 80, del mismo conjugado péptido-KLH en PBS pero esta vez 15 emulsionados en adyuvante incompleto de Freund, realizándose la sangría de control a los 90 días para detectar la presencia de los anticuerpos.

Tras la recogida de sangre, se separó el suero y se prepurificó mediante desalado y posteriormente se purificaron 20 los anticuerpos por afinidad en una matriz compuesta por 1,5 ml de material EMD-Epoxy activated (Merck) a la que se añadió 5 mg del correspondiente péptido. Las fracciones purificadas se estabilizaron en 0.1% de BSA (Sigma) y se conservaron a 4°C, pudiéndose añadir glicerol 20-50% como crioprotector.

Ejemplo 2

25 *Western-Blot para AB*1. *Electroforesis*

Se utilizó el método de Laemmli, descrito en Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, New 30 York, 1998, modificado para mejorar la separación de péptidos pequeños.

El aparato empleado fue un Miniprotean 3 de Bio-Rad.

Se utilizó un gel del 15% de acrilamida, mezclando los siguientes componentes:

35

SOLUCIONES STOCK	SEPARATING GEL (15 %)	STACKING GEL
40 % Acrilamida	3,75 ml	500 µl
Tris 3 M pH=8,45	3,3 ml	250 µl
Glicerol	1,05 ml	-
Agua	1,9 ml	4,2 ml
SDS 20 %	50 µl	18,6 µl
APS 10%	50 µl	25 µl
TEMED	10 µl	5 µl

50

Se partió de disoluciones stock de péptido Aβ40 y 42 de 1 mg/ml. (disueltos en PBS). Se tomó el volumen necesario de estas soluciones para cada una de las muestras y lo llevamos hasta 20 µl con SBLT (SBL + Tris base 2 M). A continuación se hirvieron las muestras durante 5 minutos para desnaturizar los péptidos y eliminar posibles proteasas.

55

Se llenó el centro de la cubeta con tampón catódico y el exterior con tampón anódico, siendo la composición de estos tampones las siguientes:

60

Tampón Anódico

24.2 g Tris base (0.2 M final)

Diluir a 1 litro con H₂O

65

Ajustar a pH 8.9 con HCl concentrado

Almacenar a 4°C hasta 1 mes

ES 2 246 178 B1

Tampón Catódico

12.11 g Tris base (0.1 M final)

5 17.92 g tricine (0.1 M final)

1 g SDS (0.1% final)

Diluir a 1 litro con H₂O

10 No ajustar el pH.

Almacenar a 4°C hasta 1 mes

15 Finalmente se cargaron las muestras en los pocillos: 20 µl/pocillo. Utilizando como marcador el Polypeptide Standard Kaleidoscope de Bio-Rad, se comenzó la migración a bajo voltaje (30 V), y posteriormente se subió hasta los 100 V, transcurrida aprox. 1 hora de electroforesis.

2.- Transferencia a membrana

20 Se transfirieron las proteínas separadas en el gel a una membrana de PVDF, mediante el electroblotting. En los “librillos” de transferencia se colocaron:

25 Lado negro --- esponja --- 3 papeles Whatmann (o de filtro) --- gel --- membrana --- 3 papeles Whatmann --- esponja --- lado transparente

A continuación se llenó la cubeta con “electroblotting buffer”:

30 Glicina 38 mM

Tris base 50 mM

Metanol 40%

35 Se realizó la transferencia durante 2 horas a 200 mA. Durante la transferencia se mantuvo la agitación del buffer con agitador magnético.

3.- Incubación con anticuerpos

40 Los anticuerpos y la leche en polvo se disolvieron en PBS-T (PBS + 0,5% Tween 20), realizándose los lavados también con PBS-T. Tras la transferencia se bloqueó la superficie de la membrana con solución 5% de leche en polvo, durante 1 hora con agitación y a temperatura ambiente (RT).

45 Tras lo cual se lavó la membrana 2 x 5 min. a RT.

45 A continuación se incubó con anticuerpo primario (SAR-3) 1 hora a RT como mínimo diluido 1:500 en PBS-T.

Se realizó el lavado de la membrana: 3 x 10 min. a RT

50 Posteriormente se incubó con anticuerpo secundario: anti-conejo de cabra conjugado a peroxidasa de rábano (goat anti-rabbit-HRP) durante 1 hora a RT (1:10.000 en todos los casos).

Se realizó de nuevo el lavado de la membrana: 3 x 10 min. a RT.

55 4.- Revelado

Tras el último lavado se incubó la membrana con la solución del kit de quimioluminiscencia. Utilizándose el kit ECL+Plus de Pharmacia.

60 Se envolvió la membrana en papel celofán y la expusimos a film (Hyperfilm MP de Amersham) de doble emulsión, durante distintos tiempos, entre 30 seg. y 2 minutos.

Los resultados se muestran en la Figura 2.

ES 2 246 178 B1

Ejemplo 3

Inmunohistoquímica con anticuerpos SAR-1, en tejido de cerebro humano

5 Las secciones de tejido se fijaron en parafina siguiendo los siguientes pasos:

- a) fijación en formol neutro al 10%
- b) deshidratación por pases sucesivos en concentraciones crecientes de alcohol
- 10 c) pases por xilol y parafina, esta última en estufa de 60-62°C
- d) realización de los bloques de parafina, los cuales se cortan a 4 micras y se montan en portaobjetos

15 A continuación, dichas secciones fueron desparafinadas mediante pases por las siguientes soluciones:

Xilol	100%	10 minutos
Xilol	100%	10 minutos
Etanol	100%	5 minutos
Etanol	100%	5 minutos
Etanol	96%	5 minutos
Etanol	90%	5 minutos
Etanol	70%	5 minutos
PBS	5 minutos X 3 veces	

Posteriormente se trajeron de la siguiente forma:

30 a) Ácido fórmico al 96% durante 3 minutos en campana de gases y en agitación.

b) Lavado rápido de agua

c) Lavados en PBS 2 X 5 minutos

35 d) Bloqueo de las peroxidasa endógena durante 15 minutos en una solución formada por 70 ml de PBS, 30 ml de metanol y 1 ml de H₂O₂

e) Lavados en PBS 3 X 5 minutos

40 f) Lavados en PBS/T (Triton o Tween-20 al 0,5% en PBS) 3 X 5 minutos

g) Bloqueo de las uniones inespecíficas con suero de cabra (Normal Goat Serum) diluido 10:100 en PBS/T durante dos horas

45 h) Incubación de los anticuerpos primarios toda la noche a 4°C en cámara húmeda:

SAR-1....Dilución 1:1500 en PBS

i) Lavados de PBS/T 3 X 5 minutos

50 j) Incubación en anticuerpo secundario (anti-conejo de cabra) diluido 1:200 en PBS durante 45 minutos

k) Lavados de PBS 4 X 5 minutos

55 l) Incubación del ABC (complejo avidina-biotina) de Vector Labs a una dilución de 1:100 en PBS/T durante 45 minutos en oscuridad, manteniéndose esta condición hasta finalizar el revelado

m) Lavados de PBS 3 X 5 minutos

60 n) Revelado en diaminobencidina (DAB).

Se controló el tiempo empíricamente bajo microscopio estereoscópico. Para ello, primero se hizo un lavado en una solución de Tris-HCl 0.5 M durante 10 minutos en agitación, para proseguir con la incubación con un sustrato diaminobencidina (DAB) diluida en Tris-HCl 0.05 M y a la que se añade 0.5 µl/ml de H₂O₂ a 4°C. Una vez finalizada la reacción se realizaron tres lavados en PBS a 4°C de 5 minutos cada uno y se procedió a la deshidratación en etanol al 70%, 90% y 100% durante 2 minutos cada uno, pase por xilol de 4 minutos y otro pase de xilol de 2 minutos, hasta que se montaron con Eukitt para su observación al microscopio.

REIVINDICACIONES

1. Uso del péptido seleccionado entre el grupo formado por:

- 5 (i) el péptido de SEQ ID NO 1;
- (ii) los péptidos con una secuencia resultante de eliminar los restos de aminoácido N-terminal y/o C-terminal de SEQ ID NO 1;
- 10 (iii) y los péptidos resultantes de añadir a cualquiera de las secuencias precedentes, los restos de aminoácido necesarios para la conjugación de una proteína,

en la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad **caracterizada** por la acumulación de depósitos amiloides en el cerebro de un paciente.

15 2. El uso según la reivindicación anterior, **caracterizado** porque el péptido induce la producción de anticuerpos capaces de reconocer de forma específica cualquiera de las variantes predominantes del péptido beta amiloide A β 40 y A β 42.

20 3. Uso de un anticuerpo o un fragmento activo o derivado de un anticuerpo obtenible por inmunización de mamíferos con una proteína conjugada al péptido de SEQ ID NO 1, en la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad **caracterizada** por la acumulación de depósitos amiloides en el cerebro de un paciente.

25 4. El uso según la reivindicación anterior, **caracterizado** porque el anticuerpo, fragmento activo o derivado es capaz de reconocer de forma específica cualquiera de las variantes predominantes del péptido beta amiloide A β 40 y A β 42.

30 5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 4, **caracterizado** porque la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 246 178 B1

FIGURA 1

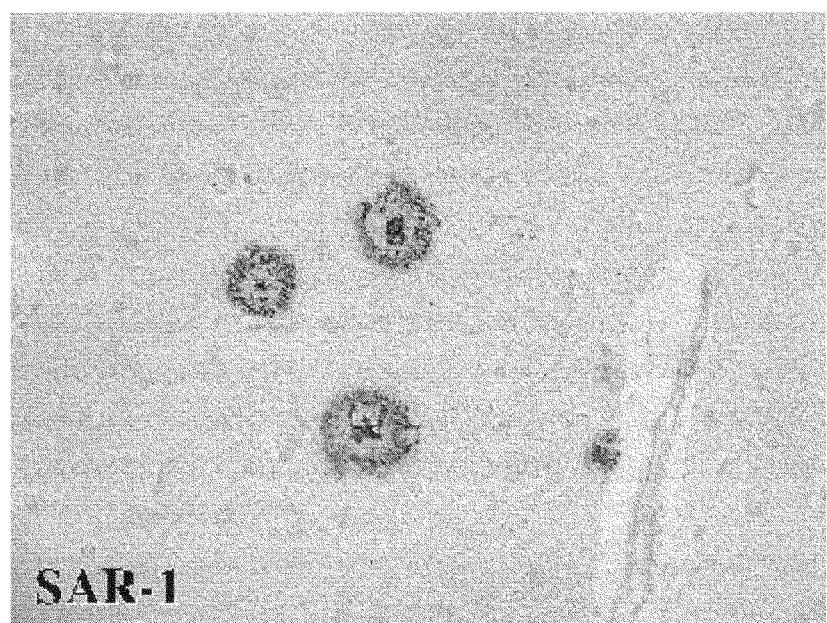
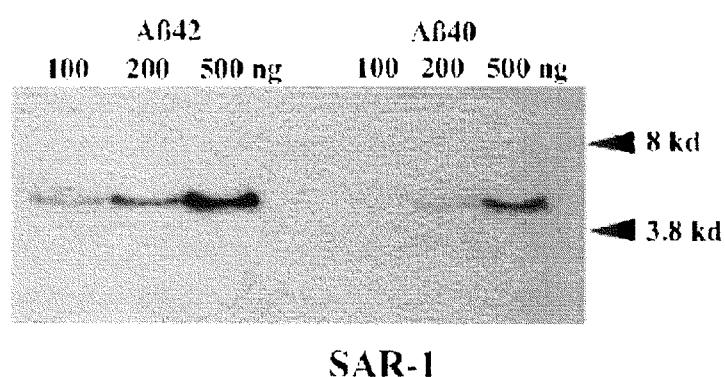


FIGURA 2



SAR-1

ES 2 246 178 B1

LISTA DE SECUENCIAS

NUMERO DE SECUENCIAS: 1

5 INFORMACION SOBRE LA SECUENCIA 1:

CARACTERISTICAS DE LA SECUENCIA:

LONGITUD: 12

10 TIPO: aminoácido

TIPO DE MOLECULA: péptido

FUENTE: Síntesis Química

15 DESCRIPCION DE LA SECUENCIA:

SEQ ID NO 1

20 Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 246 178 B1

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Universidad Zaragoza
5 <120> USO DE ANTICUERPOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AMILOIDEAS
<130> P200301054
10 <160> 1
<170> PatentIn version 3.1
15 <210> 1
<211> 12
<212> PRT
20 <213> Síntesis Química
<400> 1
25 Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- (11) ES 2 246 178
(21) N° de solicitud: 200403159
(22) Fecha de presentación de la solicitud: **08.05.2003**
(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

- (51) **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 9927944 A1 (ATHENA NEUROSCIENCES, INC. USA) 10.06.1999, todo el documento.	1-5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 28.11.2005	Examinador M. Novoa Sanjurjo	Página 1/2
--	---------------------------------	---------------

INFORME DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

Nº de solicitud: 200403159

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)