

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 299**

21 Número de solicitud: 201231324

51 Int. Cl.:

A61K 38/01 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

23.08.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

24.02.2014

71 Solicitantes:

NUTRICIÓN TÉCNICA DEPORTIVA, S.L. (100.0%)
Rambla de Egara 135 ent
08224 Terrassa (Barcelona) ES

72 Inventor/es:

LÓPEZ ZARCO, Guillermo y
ADELL WINKLER, Pere

74 Agente/Representante:

GALLEGO JIMÉNEZ, José Fernando

54 Título: **Uso de un hidrolizado de caseína como agente antiherpético**

57 Resumen:

La presente invención se refiere al uso de un hidrolizado de caseína como agente antiherpético. Dicho hidrolizado de caseína tiene aplicación tanto en el tratamiento como en la prevención de la reactivación de una infección latente por un herpesvirus y presenta una eficacia tanto por vía oral como por vía tópica. También se refiere a una composición farmacéutica en forma de crema, gel, pomada o pasta para administración tópica que lo contiene.

ES 2 444 299 A1

USO DE UN HIDROLIZADO DE CASEÍNA COMO AGENTE ANTIHERPÉTICO

DESCRIPCIÓN

5

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a productos para el tratamiento y la prevención de enfermedades víricas causadas por herpesvirus.

10

Estado de la técnica anterior

15

Los herpesvirus son los responsables de un gran número de enfermedades, que pueden afectar en mayor o menor grado a diferentes colectivos y que pueden resultar especialmente graves en sujetos inmunodeprimidos como, por ejemplo, prematuros, ancianos, trasplantados o pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Son especialmente significativas las infecciones por herpesvirus a nivel oral y genital.

20

Los herpesvirus pertenecen a la familia de los *Herpesviridae*, y son virus de tipo ADN. Están constituidos por una cadena de ADN rodeada por una cápside icosaédrica; ésta, a su vez, se rodea de un tegumento y una membrana dispuesta como recubrimiento.

25

Entre los herpesvirus se han podido identificar ocho especies diferentes: herpes simple tipo 1 (HSV-1), tipo 2 (HSV-2), virus de la varicela zóster (VZV), virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (HCMV), y los herpesvirus tipo 6 (HHV-6), 7 (HHV-7) y 8 o herpesvirus de Sarcoma de Kaposi (HHV-8, KSHV).

30

Todos ellos presentan la característica común de que, tras la infección, pueden permanecer en estado latente, alternándose períodos de latencia con otros períodos de reactivación a lo largo de toda la vida del individuo infectado. El período de latencia se caracteriza por la mínima expresión del gen viral y la ausencia de síntesis de nuevos virus.

35

Normalmente se distingue entre la infección primaria, referida a la primera infección del sujeto por parte del virus, que suele ocurrir en la infancia o adolescencia y que a menudo es asintomática, y las reactivaciones posteriores que dan lugar a lesiones recurrentes. Dichas reactivaciones se producen de forma imprevisible, existiendo algunos factores desencadenantes, como enfermedad, situaciones de estrés físico o mental, cambios hormonales, radiaciones ultravioletas, o uso de corticoides, entre otros. Las infecciones primarias y recurrentes pueden ser relativamente leves, pero en determinadas circunstancias pueden resultar fatales para el huésped.

40

Las enfermedades causadas por la infección por herpesvirus son variadas debido a la diversidad de los virus y a que la mayoría de ellos pueden interactuar con el paciente infectado en más de una forma y causar más de una patología.

Así por ejemplo, el virus VZV es el causante de la varicela como infección primaria, mientras que la reactivación del virus latente en adultos da lugar al herpes zóster. El herpes zóster afecta a los nervios periféricos y a la piel, y puede

presentar complicaciones graves, sobre todo en individuos con alteraciones en su sistema inmune.

5 El virus EBV es el causante de la mononucleosis infecciosa, principalmente en adolescentes. La infección latente por EBV puede reactivarse, especialmente en pacientes VIH positivos, dando lugar a la leucoplasia vellosa. Así mismo, la infección por dicho virus puede derivar en lesiones malignas como el carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, linfoma de células B o carcinoma oral.

10 La infección por citomegalovirus puede dar lugar a la enfermedad perinatal, infección aguda por HCMV, y la agravación de enfermedades oportunistas en sujetos inmunodeficientes, por ejemplo, en trasplantados o infectados por VIH.

15 Los herpesvirus más frecuentes son el herpes simple HSV-1 y HSV-2, responsables de una gran variedad de infecciones que implican erupciones vesiculares en la piel y en las membranas mucosas, y también pueden afectar ocasionalmente al sistema nervioso central y órganos viscerales.

20 La infección por HSV-1 se asocia principalmente con la región orofacial, causando infecciones desde leves como el herpes labial, hasta graves como la encefalitis viral. La lesión más común asociada al HSV-1 es el herpes labial, si bien también puede dar lugar a otras patologías como, por ejemplo, la gingivostomatitis herpética primaria, el herpes intraoral recidivante y el herpes simple ocular.

25 El HSV-2 causa lesiones que son similares al herpes oral, pero que se producen principalmente en la región genital (herpes genital), aunque también puede estar implicado en el herpes labial. La infección por HSV-2 puede transmitirse a los recién nacidos durante el parto, de manera que un porcentaje significativo de los recién nacidos de mujeres con herpes genital se infectan con el virus HSV-2, y muchos de estos niños sufren graves defectos inducidos por el virus. El herpes genital se ha relacionado con un incremento del riesgo de transmisión del VIH, y viceversa, debido a la presencia de úlceras genitales.

30 De forma excepcional, la reactivación o la infección primaria por herpes virus simple pueden causar otras patologías graves y de elevada mortalidad, como neumonitis, hepatitis, traqueobronquitis o infección diseminada.

35 Actualmente, el tratamiento más extendido para el tratamiento de las infecciones por herpesvirus es el aciclovir, especialmente para el herpes genital, labial o zóster, y puede administrarse en forma tópica, oral o intravenosa, en función del tipo y gravedad de la patología. Otros antivirales también empleados como antiherpéticos son, por ejemplo, el valaciclovir, famciclovir, penciclovir, ganciclovir, foscarnet, y cidofovir, entre otros.

Estos medicamentos no constituyen propiamente una cura que elimine por completo del organismo la infección por herpesvirus, sino que se emplean para paliar los brotes de la infección, para ayudar a reducir el dolor y hacer desaparecer los síntomas más rápidamente.

40 Sin embargo, ninguno de estos fármacos ha demostrado ser totalmente eficaz. Además, todos ellos presentan ciertos efectos adversos. Por ejemplo, el aciclovir administrado en forma local puede causar irritación y ardor, mientras administrado por vía oral, en ocasiones puede dar lugar a alteraciones gastrointestinales, cefalea y con menos frecuencia, insuficiencia renal o neurotoxicidad.

Además, el uso continuado de fármacos antivirales puede ocasionar resistencias, y falta de efectividad a largo plazo. Es por ello que se hace necesario disponer de nuevos fármacos alternativos para el tratamiento de infecciones por herpesvirus, que sean seguros y no causen efectos secundarios indeseables.

5 En este sentido, en el estado de la técnica se han descrito diferentes aproximaciones para el tratamiento de las infecciones causadas por herpesvirus, con menores efectos secundarios, utilizando terapias de origen natural basadas en la administración de ciertos aminoácidos y/o péptidos.

10 Así por ejemplo, en el artículo A. R. Gaby, *Natural Remedies for Herpes simplex*, *Altern. Med. Rev.*, 2006, 11 (2), 93-101, se mencionan algunas terapias alternativas o complementarias al aciclovir para el tratamiento de las infecciones por herpes simple, entre ellas el tratamiento con el aminoácido lisina, el cual ejerce un mecanismo antagónico sobre la arginina, aminoácido requerido para la replicación del virus herpes simple.

15 La solicitud de patente internacional WO-A-2007/016450 se refiere al uso del aminoácido glutamina, o sus análogos, conjugados y derivados, para el tratamiento o prevención de la reactivación de las infecciones por herpes, por ejemplo las causadas por HSV-1 y HSV-2. Si bien el documento se refiere principalmente al aminoácido glutamina como tal, también se incluyen los péptidos cortos que contienen glutamina, por ejemplo, Gly-Gln, Ala-Gln o Gly-Gly-Gln.

20 En el capítulo de libro H. Jensen, *Antimicrobial activity of lactoferrin and lactoferrin derived peptides*, en: *Dietary Protein Research Trends*, J. R. Ling, editor, Nova Science Publishers, New York, 2007, capítulo 1, páginas 1-62, se describe cómo la proteína lactoferrina, presente en el suero de la leche, así como algunos péptidos concretos derivados de la misma, presentan actividad antivírica frente a, entre otros, los virus HSV-1 y HSV-2.

25 En la solicitud de patente alemana DE-A-3922453 se describe un extracto preparado a partir de un hidrolizado de las proteínas del suero de la leche, que presenta propiedades antiherpéticas. Las proteínas a partir de las cuales se prepara el hidrolizado pueden ser la alfa-lactoalbúmina, lactoferrina, beta-lactoglobulina, lisozima, o albúmina del suero, todas ellas presentes en el suero de la leche. En primer lugar, dichas proteínas se hidrolizan con al menos una proteasa, por ejemplo, papaína, pancreatina, o quimotripsina, y el residuo obtenido se extrae con un disolvente apolar, como por ejemplo éter de petróleo, benceno o tolueno.

30 En la solicitud de patente internacional WO-A-92/17191 se describe el uso del dipéptido L-Glu-L-Trp, denominado Thymogen[®], que para el tratamiento, en general, de infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos, y en particular también para el tratamiento del herpes.

35 En el estado de la técnica se han descrito numerosos péptidos específicos, de secuencias diversas, que presentan actividad frente a herpesvirus. Frecuentemente su estructura está derivada de ciertas proteínas víricas responsables de la replicación del virus del herpes.

40 Así, en el artículo DeMaubeuge *et al.*, *Thymopentin treatment of herpes simplex infections. An open, monitored, multicenter study*, *Surv. Immunol.*, 1985, 4 (Suppl.1), 30-36, se describe un estudio clínico con pacientes afectados de herpes labial y herpes genital, a los que se les administró el producto timopentina por vía subcutánea,

observándose una clara mejoría. La timopentina es un pentapéptido de propiedades inmunorreguladoras cuya secuencia (Arg-Lys-Asp-Val-Tyr) corresponde a los residuos 32-36 del la proteína timopoyetina.

5 En la patente británica GB-A-2185024 se describen péptidos inhibidores de la enzima ribonucleótido reductasa, que contienen una porción de la secuencia de dicha enzima, y que presentan actividad antiviral frente al virus del herpes. Entre ellos se describen los péptidos: NH₂-Tyr-Gly-Ala-Val-Val-Asn-Asp-Leu-COOH, y NH₂-Tyr-Ala-Gly-Ala-Val-Val-Asn-Asp-Leu-COOH.

10 En la solicitud de patente europea EP-A-0246630 se describen ciertas estructuras de tipo peptídico como, por ejemplo, el nonapéptido de secuencia H-Tyr-Ala-Gly-Ala-Val-Val-Asn-Asp-Leu-OH, que poseen actividad antiviral frente al virus del herpes simple.

15 En la solicitud de patente europea EP-A-0292255 se describe como el pentapéptido Val-Val-Asn-Asp-Leu tiene actividad antiviral, y que otros péptidos mayores, que contienen esta secuencia específica, también muestran la misma actividad.

20 La patente norteamericana US5859187 se refiere a péptidos con actividad antiviral, basados en fragmentos de la secuencia de aminoácidos de la enzima ADN polimerasa del HSV, que son capaces de inhibir la actividad de dicha enzima. Se describe la preparación de diversos péptidos como, por ejemplo, H-Ala-Pro-Gly-Asp-Glu-Pro-Ala-Pro-Pro-Tyr-NH₂.

25 En la solicitud de patente internacional WO-A-92/14751 se describen una serie de péptidos con actividad frente a los virus HSV-1 y HSV-2, virus varicela zoster, citomegalovirus humano o Epstein-Barr. Entre ellos, se describen como especialmente preferidos los péptidos D-Ala-Ser-Thr-Thr-Thr-Asn-Tyr-Thr-NH₂, Ala-Ser-Thr-Thr-Thr-Asn-Tyr-Thr, D-Ala-Ser-Thr-Thr-Thr-Asn-Tyr-Thr, D-Ala-Ala-Ser-Ser-Ser-Asn-Tyr-Met, Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr, Thr-Thr-Ser-Tyr-Thr, Thr-Thr-Asn-Tyr-Thr.

30 En la solicitud de patente internacional WO-A-93/21941 se describen péptidos que comprenden al menos 6 residuos aminoacídicos, que presentan actividad frente al herpes virus simple gracias a su capacidad de inhibir la replicación del mismo. Preferiblemente, los aminoácidos están en la configuración (D), y se destacan particularmente los siguientes péptidos: D-[Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg]; D-[Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg] y D-[Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Arg]. Dichos productos se administran preferiblemente por vía inyectable, o bien por vía tópica u oral.

35 En la solicitud de patente internacional WO-A-95/15766 se describen derivados peptídicos con actividad antiviral compuestos por siete aminoácidos, que incluyen la siguiente secuencia: Arg-Arg-Trp-Trp-Cys-Arg-X, donde X es un aminoácido o un derivado de aminoácido que contiene un centro quiral.

40 En la solicitud de patente internacional WO-A-98/04707 se describen agentes antivirales según un mecanismo basado en evitar la asociación entre dos proteínas virales requerida para la replicación del ADN de virus HSV. Se describen diferentes secuencias peptídicas, correspondientes a una porción de la proteína UL8 del virus HSV-1, por ejemplo, IELVFTGVLAVGWGEGGKFV.

En la solicitud de patente internacional WO-A-01/57072 se describen péptidos con capacidad de atravesar membranas lipídicas, que presentan actividad antiviral frente al virus del herpes simple. Se citan diversas secuencias que presentan dicha actividad como, por ejemplo, NH₂-RRKKAVALLPVLLALLAP-COOH.

5 En la solicitud de patente internacional WO-A-2006/018431 se describe que el péptido designado con el nombre Hervip, que consiste en la secuencia de aminoácidos 112-147 de la β-hemoglobina humana, tiene actividad frente al virus del herpes simple. Dicho péptido corresponde a la siguiente secuencia de 35 aminoácidos: NH₂-VCVLAHHFGKEFTPPVQAAYQ KWAGVANALAHKYH-COOH.

10 A la vista de la gran variedad de soluciones descritas en el estado de la técnica en cuanto al uso de péptidos en la prevención y/o tratamiento de las infecciones causadas por herpesvirus, se pone de manifiesto que no se ha encontrado una solución satisfactoria.

15 Así pues, subsiste la necesidad de desarrollar nuevas composiciones y métodos para tratar las infecciones por herpesvirus que sean eficaces y prácticas, y que sean también seguras, de manera que comporten un mínimo riesgo de efectos secundarios.

Objeto de la invención

20 El objeto de la presente invención es el uso de un hidrolizado de caseína como antiherpético.

Forma también parte del objeto de la invención una composición farmacéutica para administración tópica que comprende dicho hidrolizado.

25 Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es el uso de un hidrolizado de caseína para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de infecciones causadas por herpesvirus, en donde dicho hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de los péptidos que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado.

30 Esto es, el objeto de la invención es un hidrolizado de caseína para su uso en la prevención y/o tratamiento de infecciones causadas por herpesvirus, en donde dicho hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de los péptidos que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado.

Los autores de la presente invención han observado que, sorprendentemente, el hidrolizado de caseína de la invención resulta extremadamente eficaz para conseguir una rápida remisión de los brotes por reactivación de las infecciones por herpesvirus, así como para evitar o minimizar la aparición de nuevas manifestaciones de dicha infección.

Hidrolizado de caseína

La denominación caseína engloba a un grupo de fosfoproteínas presentes en la leche, y que constituye aproximadamente un 3% de la leche bovina. Los principales componentes de la caseína son la alfa-, beta-, gamma- y kappa- caseínas, de las cuales la beta caseína es la fracción mayoritaria de la leche bovina.

5 La caseína empleada como sustrato de la hidrólisis es preferiblemente caseína de leche bovina, más preferiblemente beta-caseína de leche bovina.

10 El hidrolizado de caseína que se emplea como antiherpético según el uso de la presente invención, es un hidrolizado cuya composición viene determinada por el empleo de una endoproteasa específica para prolina en la hidrólisis de la caseína, de manera que el hidrolizado tiene una composición caracterizada por un elevado contenido de péptidos con una prolina en el extremo carboxi-terminal.

15 En el uso de la invención, la fracción molar de los péptidos en dicho hidrolizado que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado.

20 Las características de dicho hidrolizado y de la endopeptidasa específica para la prolina empleada en su preparación se describen en la solicitud de patente internacional WO-A-02/45524. En dicho documento también se describe el método para determinar la fracción molar de los péptidos que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, así como el método para determinar la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado.

25 En dicha solicitud de patente se describe la preparación de hidrolizados proteicos con una alta proporción de residuos de prolina en la posición carboxi terminal en el marco de la preparación de suplementos dietéticos proteínicos, especialmente para bebidas deportivas, con la ventaja de que dicha composición presenta un sabor mejorado, libre del característico sabor amargo que presentan habitualmente muchos de dichos hidrolizados.

30 Los autores de la presente invención han constatado que, sorprendentemente, dicho hidrolizado de la caseína presenta una excelente actividad terapéutica frente a las infecciones por herpesvirus.

35 Preferiblemente, la fracción molar de los péptidos en dicho hidrolizado que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es al menos tres veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado.

Preferiblemente, el hidrolizado de caseína según el uso de la presente invención la longitud media de los péptidos en el hidrolizado está comprendida entre 3 y 9 aminoácidos.

40 Preferiblemente, la fracción molar de péptidos con una prolina carboxi terminal en el hidrolizado de caseína es de al menos el 25%, y aún más preferiblemente está comprendida entre el 30% y el 70%.

En el marco de la presente invención, cuando se habla de fracción molar de péptidos, por péptidos se entienden aquellos cuya masa molecular está comprendida entre 400 y 2000 Dalton, los cuales pueden ser determinados, por

ejemplo, según el método de cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS) descrito en la sección de Materiales y Métodos de la citada solicitud de patente internacional WO-A-02/45524.

5 En general, el hidrolizado de caseína según el uso de la presente invención es un hidrolizado donde al menos el 50% del sustrato de caseína está hidrolizado. Preferiblemente al menos un 10% del sustrato de caseína es convertido en péptidos con una masa molecular comprendida entre 400 y 2000 Dalton; más preferiblemente, entre el 20% y el 90%, y aún más preferiblemente entre el 30% y el 80% del sustrato de caseína es convertido en tales péptidos.

10 En una realización preferida el hidrolizado de caseína presenta la siguiente composición de aminoácidos: entre 54-64 de lisina, entre 22-30 de metionina, entre 25-33 de treonina, entre 18-26 de histidina, entre 26-34 de arginina, entre 46-56 de valina, entre 34-42 de isoleucina, entre 70-80 de leucina, entre 33-41 de fenilalanina, entre 45-55 de la suma de ácido aspártico y asparagina, entre 160-180 de la suma de glutamina y ácido glutámico, entre 20-26 de alanina, entre 80-90 de prolina, entre 40-48 de tirosina, entre 37-45 de serina, entre 11-17 de glicina, entre 0,8-1,2
15 de cisteína, y entre 6-10 de triptófano; en donde las cantidades están expresadas en gramos de cada aminoácido por cada kilogramo de hidrolizado.

En una realización más preferida el hidrolizado de caseína presenta la siguiente composición de aminoácidos: entre 57-61 de lisina, entre 24-28 de metionina, entre 27-31 de treonina, entre 20-24 de histidina, entre 28-32 de arginina,
20 entre 49-53 de valina, entre 36-40 de isoleucina, entre 73-77 de leucina, entre 35-39 de fenilalanina, entre 48-52 de la suma de ácido aspártico y asparagina, entre 166-176 de la suma de glutamina y ácido glutámico, entre 21-25 de alanina, entre 82-88 de prolina, entre 42-46 de tirosina, entre 39-43 de serina, entre 13-15 de glicina, entre 0,8-1,2 de cisteína, y entre 7-9 de triptófano; en donde las cantidades están expresadas en gramos de cada aminoácido por cada kilogramo de hidrolizado.

25 En una realización particularmente preferida el hidrolizado de caseína presenta aproximadamente la siguiente composición de aminoácidos: 59 de lisina, 26 de metionina, 29 de treonina, 22 de histidina, 30 de arginina, 51 de valina, 38 de isoleucina, 75 de leucina, 37 de fenilalanina, 50 de la suma de ácido aspártico y asparagina, 171 de la suma de glutamina y ácido glutámico, 23 de alanina, 85 de prolina, 44 de tirosina, 41 de serina, 14 de glicina, 1 de
30 cisteína, y 8 de triptófano; en donde las cantidades están expresadas en gramos de cada aminoácido por cada kilogramo de hidrolizado.

Un hidrolizado de caseína según las características especificadas se puede encontrar bajo la denominación comercial Peptopro® (DSM). Según la hoja técnica, dicho producto encuentra aplicación en alimentos y bebidas para
35 enriquecer el contenido proteico de los mismos.

Uso del hidrolizado de caseína

40 Los autores de la presente invención han observado que el hidrolizado de caseína según las características arriba especificadas presenta unas excelentes propiedades antiherpéticas, resultando efectivo para la prevención y/o tratamiento de infecciones causadas por herpesvirus.

Las infecciones causadas por herpesvirus, según el uso de la presente invención, se refieren a las infecciones

causadas por cualquier tipo de herpesvirus, en particular las causadas por herpesvirus seleccionados de entre el grupo formado por herpes simple tipo 1, herpes simple tipo 2, virus de la varicela zóster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpesvirus tipo 6, herpesvirus tipo 7 y herpesvirus de Sarcoma de Kaposi; preferiblemente, herpes simple tipo 1, herpes simple tipo 2 y virus de la varicela zóster.

5 En una realización preferida, el uso según la presente invención se refiere a la prevención y/o tratamiento de infecciones causadas por herpesvirus seleccionadas de entre el grupo formado por herpes labial, herpes genital, y herpes zóster.

10 En el contexto de la presente invención el término "tratamiento" se refiere a la administración del producto con finalidad curativa, una vez se ha observado algún síntoma o manifestación externa de la infección, por ejemplo dolor, escozor, inflamación o picazón en la zona afectada, así como aparición de pústulas, vesículas, ampollas o salpullido, por ejemplo, u otros síntomas o manifestaciones específicos para cada tipo de patología concreta. La finalidad curativa de dicho tratamiento se entiende como encaminada a la eliminación, mitigación, mejora, o disminución de la
15 severidad de las manifestaciones externas de la infección. Habitualmente no constituye estrictamente una cura en cuanto a erradicación del virus, sino que los herpesvirus suelen permanecer en estado latente asintomático en el individuo infectado durante toda su vida, alternándose con períodos de reactivación. La finalidad curativa en este sentido se entiende como la cura de los brotes manifiestos de la enfermedad, con la finalidad de conseguir la remisión y regreso de la infección a un estado latente asintomático.

20 En el contexto de la presente invención el término "prevención" se entiende como la administración del producto cuando no existen síntomas o manifestaciones externas de la infección, sino que se administra con finalidad profiláctica con la intención de evitar o retardar la aparición de nuevos brotes de la infección, es decir, mantenerla un estado latente asintomático.

25 En los Ejemplos 3, 4 y 5 se muestran algunos ensayos de eficacia llevados a cabo con el hidrolizado de caseína. En los mismos se administró el hidrolizado de caseína a pacientes afectados con diversos tipos de herpes, y en todos ellos se observó una gran eficacia en la remisión de los síntomas (tratamiento) así como en la desaparición o disminución de las fases de reactivación (prevención).

30 Debido a que el producto utilizado en la presente invención es totalmente inocuo, derivado de la hidrólisis de la caseína procedente de la leche bovina y usado habitualmente como suplemento dietético, el uso según la presente invención presenta la ventaja de que es posible mantener un tratamiento preventivo prolongado, sin el riesgo de contraer efectos secundarios indeseables, como sucede con otros tratamientos antivirales, de manera que los
35 pacientes sujetos a dosis preventivas consiguen mantenerse sin ningún brote de la enfermedad durante períodos muy prolongados, como puede observarse en dichos ejemplos.

En una realización preferida, el uso del hidrolizado de caseína según la presente invención se caracteriza porque dicho hidrolizado se administra por vía oral.

40 En una realización más preferida, el hidrolizado de caseína se administra según una dosis oral diaria comprendida entre 4 y 40 g. En una realización aún más preferida, se emplea una dosis oral unitaria comprendida entre 4 y 8 g, y más preferiblemente comprendida entre 5,5 y 6,5 g del hidrolizado de caseína, que se administra de 1 a 5 veces al

día, y más preferiblemente de 1 a 3 veces al día.

5 En general en el plazo de una semana, los síntomas del herpes remiten completamente. En el caso de herpes labial, habitualmente, preferiblemente en el plazo de 2 a 3 días, y en el caso del herpes genital y del herpes zóster preferiblemente en el plazo de 4 a 6 días.

El hidrolizado de caseína también se puede emplear de forma preventiva tras la remisión de los síntomas tomando una dosis oral unitaria diaria comprendida entre 4 y 8 g durante un período comprendido entre 12 a 24 meses.

10 En otra realización preferida, el uso del hidrolizado de caseína según la presente invención se caracteriza porque dicho hidrolizado se administra por vía tópica, de modo que se aplica localmente sobre el área afectada por la lesión.

Preparados con el hidrolizado de caseína

15 El hidrolizado de caseína según el uso de la presente invención se presenta habitualmente en forma sólida pulverulenta y puede administrarse directamente, o en combinación con al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable, en forma de una composición farmacéutica.

20 Forma también parte del objeto de la presente invención, el uso de un hidrolizado de caseína para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de infecciones causadas por herpesvirus, caracterizado porque el hidrolizado de caseína se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacológicamente efectiva de dicho hidrolizado y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicho hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de los péptidos que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado,

25 Esto es, forma también parte del objeto de la invención un hidrolizado de caseína para su uso en la prevención y/o tratamiento de infecciones causadas por herpesvirus, caracterizado porque dicho hidrolizado se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende dicho hidrolizado de caseína y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicho hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de los péptidos que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado.

30 La composición farmacéutica puede prepararse empleando métodos que son bien conocidos por el experto en la materia como los que figuran en manuales de tecnología farmacéutica, como el libro *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2000 [ISBN: 0-683-306472].

35 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso según la presente invención son todas aquellas aptas para su administración por vía oral, o por vía tópica.

40 En una realización de la invención, la composición farmacéutica es una composición apropiada para la administración oral. Cualquier forma farmacéutica adecuada para la administración oral está incluida en el uso según el objeto de la presente invención, preferiblemente composiciones sólidas en forma de polvo o granulado, o bien

líquidas, en forma de solución, suspensión, o jarabe, por ejemplo.

Preferiblemente, la composición farmacéutica para administración oral está en forma de polvo o granulado. Más preferiblemente, está en forma de polvo.

5

En otra realización de la invención, la composición farmacéutica es una composición apropiada para la administración tópica. Cualquier forma farmacéutica adecuada para la administración tópica está incluida en el uso según el objeto de la presente invención, ya sea en forma sólida, líquida o semisólida. Las composiciones sólidas para administración tópica están generalmente en forma de polvos, y pueden incluir un vehículo adecuado, como por ejemplo, talco, sílice, o celulosa microcristalina, entre otros. Las composiciones líquidas aptas para administración

10
tópica pueden prepararse mediante disolución o dispersión del hidrolizado de caseína en un vehículo adecuado como, por ejemplo, agua, alcoholes, glicoles, o sus mezclas, y son, por ejemplo, lociones, linimentos, o tinturas; o bien dicha composición líquida puede utilizarse para impregnar un soporte, en forma de apósito o vendaje que se aplica sobre la zona afectada; o alternativamente la composición líquida puede pulverizarse sobre el área afectada

15
mediante pulverizadores de bomba o en aerosol. Otras formas de administración tópica son composiciones semisólidas, como cremas, geles, pomadas o pastas.

Preferiblemente, la composición farmacéutica para administración tópica está en forma de crema, gel, pomada o pasta.

20

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados para la preparación de las composiciones farmacéuticas en forma sólida son bien conocidos por el experto en la materia e incluyen, por ejemplo, agentes diluyentes, como carbonato cálcico, carbonato sódico, carbonato magnésico, óxido de magnesio, sulfato cálcico, fosfato cálcico, cloruro de sodio, celulosa microcristalina o en polvo, acetato de celulosa, etilcelulosa, dextratos, dextrinas, dextrosa, lactosa, lactitol, fructosa, sorbitol, sacarosa, maltodextrinas, maltosa, palmitoestearato de glicerina, caolín, polimetacrilatos, almidón pregelatinizado o almidón, entre otros, y sus mezclas; agentes lubricantes como estearato cálcico, estearato magnésico, talco, ácido esteárico, behenato de glicerina, palmitoestearato de glicerina, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, o aceite de ricino hidrogenado, entre otros, y sus mezclas; agentes disgregantes como ácido algínico, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato sódico de almidón, almidón, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, entre otros, y sus mezclas; agentes aglutinantes como carboximetilcelulosa sódica, acetato ftalato de celulosa, dextratos, dextrina, etilcelulosa, goma guar, maltodextrina, metilcelulosa, celulosa microcristalina, povidona, almidón pregelatinizado, ácido esteárico, o sacarosa, entre otros, y sus mezclas; agentes antiapelmazantes como fosfato cálcico tribásico, silicato cálcico, sílice coloidal, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, o talco, entre otros, y sus mezclas;

25
30
35
40
agentes espesantes como sílice coloidal, dextrina, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hipromelosa, polietilenglicol, trehalosa, goma xantana, entre otros, y sus mezclas; agentes suspensores como goma xantana, goma guar, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica o cálcica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil alginato, celulosa microcristalina o en polvo, sílice coloidal anhidra, dextrinas, gelatinas, caolín, silicato alumínico magnésico, maltitol, povidona, esterres de sorbitán, o tragacanto, entre otros, y sus mezclas; agentes estabilizantes como goma guar, goma xantana, ácido algínico, ácido ascórbico, estearato cálcico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, etilcelulosa, lecitina, monoetanolamina, cloruro de potasio, povidona, sorbitol, o xilitol, entre otros, y sus mezclas; aromatizantes como maltol, vainillina, vainillina de etilo, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etil maltol, ácido tartárico, menta, aromas

frutales artificiales o naturales, entre otros, y sus mezclas; edulcorantes como sorbitol, maltitol, manitol, dextrosa, maltosa, xilitol, sacarina, sacarosa, sucralosa, aspartamo, acesulfamo potásico, o trehalosa, entre otros, y sus mezclas; colorantes como curcumina, lactoflavina, óxidos de hierro (rojo, amarillo o negro), caramelo, fosfato de lactoflavina, rojo cochinilla, dióxido de titanio, o carotenos, entre otros, y sus mezclas; o mezclas de los anteriores.

5

Algunos de los excipientes y vehículos adecuados para ser usados en las formulaciones líquidas, en forma de soluciones, o suspensiones son, por ejemplo, disolventes como agua, alcohol, aceite de almendras, aceite de ricino, glicerina, entre otros; tampones como dietanolamina, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, citrato potásico, bicarbonato sódico, citrato sódico dihidrato, entre otros, y sus mezclas; modificadores de la viscosidad como ácido algínico, bentonita, carbómeros, carragenina, gelatina, glicerina, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, maltodextrina, alcohol polivinílico, alginato sódico, tragacanto, goma arábiga, o goma xantana, entre otros y sus mezclas; emulsionantes como estearato cálcico, alcohol cetílico, palmitoestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerina, lecitina, ácido oléico, poloxámeros, laurilsulfato sódico, ester de sorbitán, derivados de aceite de ricino polietoxilado, o cera emulsionante, entre otros, y sus mezclas; agentes suspensores como goma xantana, goma guar, ácido alginico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica o cálcica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil alginato, celulosa microcristalina o en polvo, sílice coloidal anhidra, dextrinas, gelatinas, caolín, silicato alumínico magnésico, maltitol, povidona, ester de sorbitán, o tragacanto, entre otros, y sus mezclas; agentes floculantes, como acetato sódico, fosfato sódico, citrato sódico, laurilsulfato sódico, almidón, alginatos, tragacanto, o carbómeros, entre otros, y sus mezclas; humectantes como cloruro de benzalconio, docusato sódico, laurilsulfato sódico, ester de sorbitán, esteratos polietoxilados, o ester de ácido graso de sorbitán polietoxilados, entre otros, y sus mezclas; conservantes como cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, bronopol, parabenos, benzoato sódico, propionato sódico, ácido sórbico, o timerosal, entre otros, y sus mezclas; aromatizantes como maltol, vainillina, vainillina de etilo, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etil maltol, ácido tartárico, menta, aromas frutales artificiales o naturales, entre otros, y sus mezclas; edulcorantes como sorbitol, maltitol, manitol, dextrosa, maltosa, xilitol, sacarina, sacarosa, sucralosa, aspartamo, acesulfamo potásico, o trehalosa, entre otros, y sus mezclas; colorantes como curcumina, lactoflavina, óxidos de hierro (rojo, amarillo o negro), caramelo, fosfato de lactoflavina, rojo cochinilla, dióxido de titanio, o carotenos, entre otros, y sus mezclas; o mezclas de los anteriores.

10

15

20

25

30

35

40

Las formulaciones tópicas semisólidas en forma de cremas, geles, pomadas o pastas comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable en el cual se disuelve, se emulsiona, se dispersa o se suspende el hidrolizado de caseína. Dicho vehículo se selecciona entre agua, un vehículo no acuoso miscible en agua, como por ejemplo etanol o isopropanol, y un vehículo no acuoso no miscible en agua, como por ejemplo aceite de parafina. Opcionalmente, dichas composiciones semisólidas para administración tópica contienen un excipiente farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, agentes tensioactivos y emulsionantes, compuestos lipídicos y emolientes, factores de consistencia y agentes espesantes, estabilizantes, hidrótopos, agentes conservantes, esencias, colorantes, compuestos de silicona, grasas, ceras, lecitinas, fosfolípidos, factores de protección solar UV, o mezclas de los anteriores.

Los excipientes aptos para ser usados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son bien conocidos por el experto en tecnología farmacéutica y se describen, por ejemplo, en el libro R. C. Rowe, P. J. Sheskey y P.J. Weller, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, cuarta edición, Pharmaceutical Press, 2003.

- 5 En una realización preferida, la composición farmacéutica está en forma de polvo o granulado para uso oral. El polvo se prepara habitualmente por mezcla del hidrolizado de caseína en forma pulverulenta con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El granulado consiste en partículas de polvo que se han agregado para formar partículas mayores, y se preparan según procedimientos que son bien conocidos por el experto en la materia, como granulación por vía seca o por vía húmeda.
- Las composiciones en forma de polvo o granulado se toman habitualmente previa disolución o dispersión en agua u otro líquido.
- 10 En una realización de la invención, la composición en polvo o granulado se presenta en un envase a granel como, por ejemplo, en bote de vidrio de boca ancha, de manera que se toma cada vez la dosis necesaria para cada administración, preferiblemente mediante la ayuda de una medida o dosificador para medir la dosis a administrar.
- 15 En otra realización de la invención, la composición en polvo o granulado se presenta en forma de sobres monodosis, que contienen ya la dosis unitaria apropiada para la administración oral. Dichos sobres pueden ser de papel o bien laminados de aluminio o plástico. Preferiblemente, la dosis unitaria oral comprende entre 4 y 8 g del hidrolizado de caseína, más preferiblemente entre 5 y 7 g, y aún más preferiblemente aproximadamente 6 g de dicho hidrolizado.
- 20 En una realización particularmente preferida de la invención, la composición para uso oral está en forma de polvo. Más preferiblemente, la composición en forma de polvo comprende el hidrolizado de caseína, y un excipiente farmacéuticamente aceptable que se elige entre edulcorantes, aromatizantes y colorantes, o sus mezclas.
- 25 Preferiblemente, la composición en forma de polvo contiene una cantidad del hidrolizado de caseína comprendida entre el 70% y el 99%, y más preferiblemente comprendida entre el 80% y el 95%, expresada como porcentaje en peso respecto al peso total de la composición.
- 30 En otra realización preferida de la invención, la composición farmacéutica según el uso de la presente invención es una composición para administración tópica, preferiblemente en forma de crema, gel, pomada o pasta. Preferiblemente, dicha composición para administración tópica contiene una cantidad del hidrolizado de caseína comprendida entre el 5% y el 25%, y más preferiblemente comprendida entre el 7 % y el 15%.
- 35 Forma también parte del objeto de la presente invención una composición farmacéutica que comprende un hidrolizado de caseína y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque la composición está en forma de crema, gel, pomada o pasta para administración tópica, en donde dicho hidrolizado de caseína comprende péptidos en los que la fracción molar de los péptidos que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado. Preferiblemente, dicha composición para administración tópica contiene una cantidad del hidrolizado de caseína comprendida entre el 5% y el 25%, y más preferiblemente comprendida entre el 7 % y el 15%, expresada en peso.
- 40 Las cremas, como es bien conocido por el experto en tecnología farmacéutica, son emulsiones semisólidas, que pueden ser del tipo aceite-en-agua (o/w) o del tipo agua-en-aceite (w/o), formuladas a partir de una fase oleosa una fase acuosa y un agente emulsionante. La fase oleosa está constituida por un vehículo que puede ser, por ejemplo,

parafina líquida, o un aceite vegetal como, por ejemplo, de ricino, de almendras, de cacahuete, de sésamo, de semilla de algodón o de maíz.

Los geles se obtienen a partir de un líquido que se gelifica por adición de un agente reológico o agente gelificante.

- 5 Algunos agentes gelificantes adecuados para ser usados en la presente invención son, por ejemplo, la carragenina, goma guar, goma tragacanto, goma garrofín, pectina, agar, ácido algínico, carbómeros, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y polietilenglicol, entre otros.

- 10 Las pomadas son preparaciones semisólidas grasas, que contienen el principio activo disuelto o en forma de dispersión. Las pomadas pueden formularse con diversos vehículos tales como parafina, plastibases (mezcla de polietileno con una serie de hidrocarburos), aceites vegetales, como por ejemplo, aceite de cacahuete, de sésamo, de oliva, de semilla de algodón, de almendra, de maíz, siliconas o polietilenglicoles, entre otros, o bien con una mezcla de los anteriores.

- 15 Las pastas se preparan de forma análoga a las pomadas, y presentan una consistencia más sólida debido a que contienen mayor cantidad de sustancias sólidas insolubles.

A continuación, se proporcionan algunos ejemplos a modo ilustrativo, aunque no limitativo de la invención.

20 **Ejemplos**

Ejemplo 1.- Preparación de una composición en forma de polvo

Se preparó una composición en forma de polvo utilizando los siguientes componentes:

25

Ingrediente	Peso (g/dosis unitaria)	% (peso)
Hidrolizado de caseína	6	91,58
Sucralosa	0,050	0,76
Aroma de limón	0,50	7,63
Colorante	0,002	0,03

Se mezclaron bien todos los ingredientes hasta obtener una mezcla homogénea y se introdujo la mezcla en un sobre monodosis.

- 30 Cada sobre monodosis contenía 6 g del hidrolizado de caseína.

Ejemplo 2.- Preparación de una composición en forma de crema/ bálsamo labial

Se preparó una composición en forma de crema utilizando los siguientes componentes:

Ingrediente	% (peso)
Hidrolizado de caseína	10,00
Aroma	1,00
Emulsionante	5,00
Ceras	15
Agua	c.s.

La composición se preparó siguiendo procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

5 Ejemplo 3.- Estudio de eficacia en herpes labial

Se ensayó la eficacia del hidrolizado de caseína por vía oral en el tratamiento y prevención de herpes labial.

10 Se trataron 12 pacientes afectados por herpes labial (7 varones y 5 mujeres), de edades comprendidas entre 17 y 56 años. Dicho grupo de pacientes presentaban periódicamente brotes de la enfermedad, con una frecuencia comprendida entre 3 y 12 al año, con una media de 7,2 brotes anuales para dicho grupo. Durante el tratamiento, se administraron 2 sobres monodosis al día del producto en polvo preparado en el Ejemplo 1, que contenía 6 g del hidrolizado de proteína en cada sobre.

15 En todos los casos, el producto resultó eficaz para el tratamiento del herpes labial, de manera que tras 2 o 3 días de tratamiento se consiguió la total remisión de los síntomas en todos los pacientes.

20 Una vez desaparecidos los síntomas, 8 de dichos pacientes continuaron tomando 1 sobre monodosis diario del producto como pauta de mantenimiento, para prevenir la aparición de nuevos brotes de la infección, durante un período de tiempo comprendido entre 13 y 24 meses, según cada caso. En todos los casos se consiguió evitar la aparición de nuevos brotes del herpes labial, durante la pauta de mantenimiento.

Ejemplo 4.- Estudio de eficacia en herpes genital

25 En este ejemplo se ensayó la eficacia del hidrolizado de caseína por vía oral en el tratamiento y prevención de herpes genital.

30 Se trataron 6 pacientes afectados por herpes genital (3 varones y 3 mujeres), de edades comprendidas entre 19 y 42 años. Durante el tratamiento se administraron 3 sobres diarios del producto en polvo preparado en el Ejemplo 1, que contenía 6 g del hidrolizado de proteína en cada sobre. En todos los casos se consiguió la total curación de los síntomas del herpes genital tras entre 4 y 6 días de tratamiento.

Después de la remisión de los síntomas, los pacientes continuaron tomando 1 sobre monodosis diario del producto durante 12 y 18 meses, y con dicha posología no se observaron nuevos brotes de la enfermedad. Por lo tanto, el

producto también resultó efectivo para la prevención de nuevos episodios de herpes genital.

Ejemplo 5.- Estudios de eficacia en herpes zóster

- 5 Se ensayó la eficacia del hidrolizado de caseína por vía oral en el tratamiento y prevención de herpes zóster. En este estudio también se emplearon los sobres monodosis de producto en polvo preparados en el Ejemplo 1.
- Se trataron 5 pacientes afectados por herpes zóster (2 varones y 3 mujeres), de edades comprendidas entre 39 y 80 años, que presentaban afectación en espalda, o abdomen o en piernas y abdomen.
- 10 La administración de 4 sobres diarios del producto permitió la curación de los síntomas tras 4 o 5 días de tratamiento, para todos los pacientes del estudio.
- 15 Los pacientes continuaron durante 12 y 18 meses en pauta preventiva, con un sobre diario del producto, con lo que se observó una disminución en el número de recurrencias del herpes zoster, así como una disminución de la virulencia de las mismas, para todos los pacientes del estudio.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Uso de un hidrolizado de caseína para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de infecciones causadas por herpesvirus, en donde dicho hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de los péptidos que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado.
- 10 2.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque la fracción molar de los péptidos en dicho hidrolizado que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es al menos tres veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado.
- 3.- Uso según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la longitud media de los péptidos en el hidrolizado de caseína está comprendida entre 3 y 9 aminoácidos.
- 15 4.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque la fracción molar de péptidos con una prolina carboxi terminal en el hidrolizado de caseína es de al menos el 25%.
- 20 5.- Uso según la reivindicación 4, caracterizado porque la fracción molar de péptidos con una prolina carboxi terminal en el hidrolizado de caseína está comprendida entre el 30% y el 70%.
- 25 6.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el hidrolizado de caseína presenta la siguiente composición de aminoácidos: entre 54-64 de lisina, entre 22-30 de metionina, entre 25-33 de treonina, entre 18-26 de histidina, entre 26-34 de arginina, entre 46-56 de valina, entre 34-42 de isoleucina, entre 70-80 de leucina, entre 33-41 de fenilalanina, entre 45-55 de la suma de ácido aspártico y asparagina, entre 160-180 de la suma de glutamina y ácido glutámico, entre 20-26 de alanina, entre 80-90 de prolina, entre 40-48 de tirosina, entre 37-45 de serina, entre 11-17 de glicina, entre 0,8-1,2 de cisteína, y entre 6-10 de triptófano; en donde las cantidades están expresadas en gramos de cada aminoácido por cada kilogramo de hidrolizado.
- 30 7.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque las infecciones son causadas por herpesvirus seleccionados de entre el grupo formado por herpes simple tipo 1, herpes simple tipo 2, virus de la varicela zóster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpesvirus tipo 6, herpesvirus tipo 7 y herpesvirus de Sarcoma de Kaposi.
- 35 8.- Uso según la reivindicación 7, caracterizado porque el herpesvirus se selecciona de entre el grupo formado por herpes simple tipo 1, herpes simple tipo 2, y virus de la varicela zóster.
- 9.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la infección causada por herpesvirus se selecciona de entre el grupo formado por herpes labial, herpes genital, y herpes zóster.
- 40 10.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el hidrolizado de caseína se administra por vía oral.
- 11.- Uso según la reivindicación 10, caracterizado porque el hidrolizado de caseína se administra según una dosis

diaria comprendida entre 4 y 40 g.

12.- Uso según la reivindicación 10, caracterizado porque se emplea una dosis oral unitaria comprendida entre 4 y 8 g del hidrolizado de caseína, que se administra de 1 a 5 veces diarias.

5

13.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque dicho hidrolizado se administra por vía tópica.

10

14.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el hidrolizado de caseína se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacológicamente efectiva de dicho hidrolizado y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15.- Uso según la reivindicación 14, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición apta para administración oral.

15

16. Uso según la reivindicación 15, caracterizado porque la composición farmacéutica está en forma de polvo o granulado.

20

17.- Uso según la reivindicación 16, caracterizado porque la composición se dosifica en sobres monodosis que contienen entre 4 y 8 mg de hidrolizado de caseína.

18.- Uso según la reivindicación 14, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición apropiada para administración tópica.

25

19.- Uso según la reivindicación 18, caracterizado porque la composición farmacéutica está en forma de crema, gel, pomada o pasta.

30

20.- Composición farmacéutica que comprende un hidrolizado de caseína y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque la composición está en forma de crema, gel, pomada o pasta para administración tópica, en donde dicho hidrolizado de caseína comprende péptidos en los que la fracción molar de los péptidos que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado.

35

21.- Composición según la reivindicación 20, caracterizada porque comprende una cantidad del hidrolizado de caseína comprendida entre el 5% y el 25%, expresada en peso.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201231324

②② Fecha de presentación de la solicitud: 23.08.2012

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K38/01** (2006.01)
A61P31/22 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 0245524 A2 (DSM N.V.) 13.06.2002, todo el documento.	1-21
A	WO 2011138489 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)) 10.11.2011, todo el documento.	1-21
A	US 2110082281 A1 (YAMAMOTO, N. et al.) 07.04.2011, todo el documento.	1-21
A	JENSSEN, H. et al. "Inhibition of HSV cell-to-cell spread by lactoferrin and lactoferricin". ANTIVIRAL RESEARCH. 01.09.2008. Vol. 79, nº 3, páginas 192-198. Resumen.	1-21

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
26.03.2013

Examinador
M. Novoa Sanjurjo

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, GOOGLE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.03.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-21	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-21	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

Consideraciones:

La invención consiste en el uso de un hidrolizado de caseína para preparar un medicamento para tratar enfermedades causadas por herpesvirus.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 0245524 A2 (DSM N.V.)	13.06.2002
D02	WO 2011138489 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC))	10.11.2011
D03	US 2110082281 A1 (YAMAMOTO, N. et al.)	07.04.2011
D04	JENSSEN, H. et al. "Inhibition of HSV cell-to-cell spread by lactoferrin and lactoferricin". ANTIVIRAL RESEARCH. 01.09.2008. Vol. 79, nº 3, páginas 192-198. Resumen.	

El documento D01, describe una prolina endoproteasa, que se utiliza para eliminar el sabor amargo de un hidrolizado de caseína obtenido con la enzima subtilisina. El hidrolizado de caseína tratado con la endoproteasa se utiliza como alimento para deportistas.

El documento D02, describe un hidrolizado de caseínas lácteas obtenido con pepsina. El hidrolizado descrito, presenta actividad antiviral frente a virus de salmonidos como el virus de necrosis pancreática infecciosa (IPNV) y el virus de la necrosis hematopoyética infecciosa (IHNV).

El documento D03, describe la obtención de un hidrolizado de caseínas lácteas con enzimas de *Aspergillus orizae*, en el que se producen péptidos de menos de cuatro aminoácidos de secuencia que presentan una prolina carboxilo terminal. El hidrolizado descrito, tiene actividad antihipertensiva.

El documento D04, describe la actividad antiviral frente a herpes simplex virus tipos 1 y 2, de la proteína láctica lactoferrina y su péptido derivado lactoferricina, obtenido por hidrólisis con pepsina.

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA

Los documentos citados solo muestran el estado general de la técnica y no se consideran de particular relevancia, ya que para una persona experta en la materia, no sería obvio aplicar las características de los documentos citados y llegar a la invención tal y como se menciona en las reivindicaciones 1-21. Por lo tanto, el objeto de la presente solicitud cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva de acuerdo con los Artículos 6 y 8 de la Ley de Patentes 11/1986.