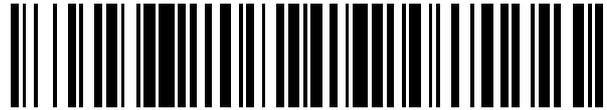


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 153**

21 Número de solicitud: 201430248

51 Int. Cl.:

A61K 38/01 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

24.02.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

27.08.2015

71 Solicitantes:

**NTD LABS, S.L. (100.0%)
RONDA DE PONENT 247
08225 TERRASSA (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**ADELL WINKLER, Pere y
LÓPEZ ZARCO, Guillermo**

74 Agente/Representante:

GALLEGO JIMÉNEZ, José Fernando

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

57 Resumen:

Uso de un hidrolizado de caseína como agente antiviral.

La presente invención se refiere al uso de un hidrolizado de caseína como agente antiviral para el tratamiento de infecciones por virus oportunistas, especialmente por herpesvirus y el virus del papiloma humano. Dicho hidrolizado de caseína tiene aplicación tanto en el tratamiento terapéutico de los síntomas establecidos como en la prevención de la infección o de la reactivación de una infección latente por un virus oportunista. El hidrolizado de caseína de la presente invención es efectivo para la prevención de las infecciones por virus oportunistas en individuos con el sistema inmunitario debilitado.

ES 2 544 153 A1

DESCRIPCIÓN

Uso de un hidrolizado de caseína como agente antiviral

Campo de la técnica

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

Estado de la técnica anterior

10 Entre los virus responsables de las muchas y diversas enfermedades de origen viral, pueden distinguirse un tipo de virus que se conocen como virus oportunistas que, si bien pueden afectar a la población en general, se caracterizan porque la incidencia de sus infecciones es particularmente elevada en individuos con deficiencias en su sistema inmunitario, por ejemplo, en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o en pacientes trasplantados, en los cuales se manifiestan sus efectos patológicos de forma especialmente virulenta.

15 Entre los virus generalmente incluidos dentro del grupo de los virus oportunistas están principalmente los herpesvirus y el virus del papiloma humano, así como el virus *Molluscum contagiosum*, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus JC, y el virus BK tal como se describe, por ejemplo, en las publicaciones Salavert *et al.* Papel de las infecciones víricas en pacientes inmunodeprimidos, *Med. Intensiva*, 2011, 35 (2), pp117-125; y en U. Banarjee, *Progress in diagnosis of opportunistic infections in HIV/AIDS*, *Indian J. Med. Res.*, 2005, 121, pp395-406.

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.

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.

35 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.

40 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.

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 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.

5 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.

10 Los herpesvirus más frecuentes son el herpes simple HSV-1 y HSV-2, responsables 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.

15 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 gingivoestomatitis herpética primaria, el herpes intraoral recidivante y el herpes simple ocular.

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. El herpes genital se ha relacionado con un incremento del riesgo de transmisión del VIH, y viceversa, debido a la presencia de úlceras genitales.

20 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.

25 Por su parte, el virus del papiloma humano (HPV) pertenece a la familia de los *Papillomaviridae*, y también son virus del tipo ADN que poseen un ADN de doble cadena y se caracterizan por no presentar envoltura.

30 Se han identificado hasta la fecha más de 100 tipos distintos de HPVs, que pueden dividirse en cutáneos o de mucosa, en función de los tejidos susceptibles de ser infectados, de manera que los HPVs cutáneos infectan y se replican en el epitelio escamoso de la piel, provocando verrugas, mientras que los HPVs de mucosas infectan y se replican en las membranas mucosas, dando lugar a papilomas genitales, orales y conjuntivales, tal como se describe por ejemplo en Woon-Won *et al.*, *Strategies against Human Papillomavirus infection and cervical cancer*, J. Microbiol., 2004, 42 (4), pp255-266.

La infección por HPV es a menudo asintomática, de manera que se estima que muchos individuos infectados por dicho virus presentan la infección en estado latente.

35 La infección por HPV puede causar una gran variedad de condiciones clínicas, que varían desde lesiones leves, hasta algunos tipos de cáncer, principalmente cáncer de cuello uterino (o cáncer cervical), cáncer vaginal, anal, de vulva, de pene u orofaríngeo.

Las infecciones benignas asociadas con HPV se reducen normalmente a verrugas, de los tipos plantar, común, verrugas planas, o verrugas genitales (condilomas).

40 Se considera que el HPV es la enfermedad viral de transmisión sexual más común a nivel mundial, habiéndose identificado unos 30 tipos transmitidos por contacto sexual que infectan principalmente el cuello uterino (o cérvix), la vagina, vulva, pene y ano. Se clasifican a menudo entre los de "bajo riesgo" asociados con verrugas genitales, y de "alto riesgo" asociados con lesiones intraepiteliales del cuello uterino y cánceres del tracto genital inferior. Entre los HPVs de alto riesgo destacan cuatro tipos que son los hallados más frecuentemente en las células

45

malignas de los cánceres cervicales, que son los denominados tipos 16, 18, 31 y 45. Se considera que HPV está implicado en prácticamente la totalidad de los casos de cáncer cervical.

5 A menudo, previamente al desarrollo del cáncer de cuello uterino aparecen lesiones premalignas o precancerosas, como es la displasia cervical de las células del cuello uterino, que pueden remitir de forma espontánea, pero que implican un cierto riesgo de transformarse en lesiones cancerosas.

10 Entre las afectaciones de las mucosas, puede destacarse también la papilomatosis respiratoria recurrente y la hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Hecks), así como los papilomas o carcinomas de conjuntiva.

La mayor o menor gravedad de las patologías derivadas por la infección por HPV está en buena medida relacionada con el nivel inmunológico de los pacientes infectados, habiéndose constatado un mayor riesgo de contraer neoplasias derivadas de HPV en pacientes infectados por VIH o en pacientes trasplantados.

15 Otro virus oportunista es el denominado *Molluscum contagiosum* (MCV), un virus de DNA perteneciente a la familia de los *Poxviridae*, cuya infección provoca la patología cutánea conocida como molusco contagioso, que cursa con pápulas o nódulos.

20 El virus se propaga por contacto directo con las lesiones o a través de objetos contaminados y también se propaga por contacto sexual. En las pacientes con sistemas inmunitarios normales, las lesiones suelen desaparecer de forma espontánea tras un cierto período de tiempo, pero en las personas inmunodeficientes, la infección suele presentar cuadros clínicos más graves y persistentes.

25 Por su parte, el virus JC o virus de John Cunningham (JCV) es un virus de DNA de la familia de los *Polyomaviridae*. Normalmente, la infección por dicho virus es asintomática, y el virus permanece en estado latente en los individuos infectados.

Sin embargo, cuando existen alteraciones en el sistema inmunitario, típicamente en pacientes trasplantados o VIH-positivos, el virus JC puede reactivarse y dar lugar a la leucoencefalopatía multifocal progresiva, un trastorno grave que se caracteriza por la pérdida de la mielina que cubre y protege los nervios del cerebro.

30 De la misma familia es otro de los virus calificados como oportunistas, el virus BK, que presenta una notable similitud genética con el virus JC. Al igual que aquél, la infección en la mayor parte de la población infectada es leve o asintomática, pero puede reactivarse en pacientes inmunodeficientes, particularmente en pacientes con trasplante de riñón, en los que puede dar lugar a ciertas patologías tales como hematuria, cistitis hemorrágica, estenosis uretral y nefritis intersticial.

Finalmente, dentro del grupo de virus oportunistas también cabe mencionar el virus de la hepatitis B (HBV), de la familia de los *Hepadnaviridae*, y el virus de la hepatitis C (HCV), de la familia de los *Flaviviridae*.

40 La infección por el virus de la hepatitis B puede producir malestar leve o ser asintomática. También puede provocar una inflamación crónica del hígado, en cuyo caso se habla de una hepatitis B crónica, que eventualmente puede evolucionar a cirrosis y puede incrementar la probabilidad de contraer un carcinoma hepatocelular. La hepatitis B se contagia por contacto con sangre, semen u otro líquido de una persona infectada.

45 Análogamente, la infección por el virus de la hepatitis C puede presentar síntomas leves o ser asintomática, pero la infección crónica puede conducir a la cicatrización del hígado, cirrosis, y

eventualmente derivar a cáncer de hígado. El virus generalmente se propaga a través del contacto con sangre infectada.

5 En general, no existen tratamientos específicos totalmente satisfactorios para las patologías originadas por estos virus, de manera que la terapia se basa en el uso de ciertos productos antivirales, y en algunos casos en la vacunación, en función del tipo de infección.

10 Así por ejemplo, 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.

15 En cuanto al virus del papiloma humano (HPV), actualmente no existe un tratamiento específico para las infecciones este virus. Las principales estrategias terapéuticas se basan en la estimulación general del sistema inmune celular, evitar la replicación, transcripción y transformación del virus, y en el uso de vacunas profilácticas y vacunas curativas.

20 En el caso de las verrugas causadas por este virus, así como del molusco contagioso, el tratamiento se basa principalmente en métodos de eliminación locales, basados por ejemplo en cirugía, electrocauterización, criocirugía o terapia láser, los cuales sin embargo pueden derivar en la aparición de cicatrices y recurrencia. También se emplean métodos químicos destructivos, por ejemplo con los ácidos tricloroacético o bicloroacético, si dichos tratamientos provocan irritación y no son eficaces de forma uniforme. También se utilizan productos antivirales como cidofovir o inmunomoduladores como imiquimod de forma tópica, aunque
25 también pueden provocar irritación de la piel.

30 Para el tratamiento de lesiones del cuello uterino asociadas a HPV se han utilizado diversos agentes antiviricos e inmunomoduladores, en particular el cidofovir, podofilina, así como interferonas. En los últimos años, los esfuerzos se han focalizado principalmente en el desarrollo de vacunas profilácticas para prevenir el cáncer de cuello uterino, tal como se describe en el artículo Gersch *et al.*, *New approaches to prophylactic human papillomavirus vaccines for cervical cancer prevention*. *Antivir. Ther.*, 2012, 17(3), pp1-13. También existe una vacuna contra el virus de la hepatitis B (VHB).

35 Ninguno de los fármacos disponibles para el tratamiento de estas infecciones virales ha demostrado ser totalmente eficaz. Además, todos ellos presentan ciertos efectos adversos. Por ejemplo, los fármacos antivirales, como el aciclovir, administrados en forma local pueden causar irritación y ardor, mientras administrados por vía oral, en ocasiones pueden dar lugar a alteraciones gastrointestinales, cefalea y con menos frecuencia, insuficiencia renal o neurotoxicidad.

40 Además, el uso continuado de fármacos antivirales puede ocasionar resistencias y falta de efectividad a largo plazo. En este sentido, en el estado de la técnica se han descrito diferentes aproximaciones para el tratamiento de las infecciones causadas por virus oportunistas, en particular por ejemplo por herpesvirus, con menores efectos secundarios, utilizando terapias de origen natural basadas en la administración de ciertos aminoácidos y/o péptidos.

45 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.

5 Así mismo, 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.

10 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.

15 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.

20 En el caso particular de las infecciones por el virus del papiloma humano, en la actualidad son escasos los recursos terapéuticos disponibles para su tratamiento, si bien existen algunas publicaciones en el estado de la técnica en las que se proponen ciertos agentes con actividad terapéutica específicamente para las infecciones por HPV.

25 Así en el artículo Mistry *et al.*, *The anti-papillomavirus activity of human and bovine lactoferricin*, *Antiviral Res.*, 2007, 75(3), pp258-65, se describe un estudio en que se muestra la actividad inhibidora de la infección por los virus HPV-5 y HPV-16 por parte de algunos péptidos derivados de la proteína lactoferricina bovina y humana.

30 Así mismo, en la solicitud de patente internacional WO-A-00/01720 se describen composiciones para el tratamiento de infecciones por el HPV mediante la administración de un péptido relativamente pequeño que es un peptidomimético de la proteína E2, una proteína reguladora del HPV que resulta crítica para la replicación del ADN y la expresión genética del mismo, de manera que dichos peptidomiméticos actúan impidiendo la formación del complejo entre los factores E1 y E2, inhibiéndose así la replicación del ADN viral y su proliferación.

35 Por otra parte, en la solicitud de patente internacional WO-A-2014/008248 se describen composiciones farmacéuticas basadas en cloroquina, hidroxicloroquina y/o amodiaquina para el tratamiento de las infecciones asociadas al virus de papiloma humano, especialmente para el tratamiento de verrugas de la piel o verrugas anogenitales, por administración tópica o transdérmica.

40 A la vista de la extensa incidencia de las infecciones por virus oportunistas y de los escasos recursos terapéuticos eficaces existentes para combatirlas, así como de las consecuencias eventualmente graves que de dichas infecciones pueden derivarse, subsiste la necesidad de disponer de nuevos fármacos que sean efectivos para el tratamiento de las patologías asociadas a dichos virus y que, a la vez, sean efectivos para prevenir las manifestaciones patológicas en los individuos infectados. Dichos fármacos deberían ser a la vez eficaces, prácticos y seguros, de manera que comporten un mínimo riesgo de efectos secundarios.

45 **Objeto de la invención**

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

Descripción detallada de la invención

5 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 virus oportunistas, 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; con la condición de que el virus oportunista no es un herpesvirus.

10 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 virus oportunistas, 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; con la condición de que el virus oportunista no es un herpesvirus.

15 Como ya se describe en la solicitud de patente internacional número PCT/IB2013/056775 previamente presentada por estos mismos autores para el caso de los herpesvirus, 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 la sintomatología derivada de las infecciones por diversos virus oportunistas, así como para evitar o minimizar la aparición de nuevas manifestaciones de dicha infección en individuos portadores del virus.

Los virus oportunistas

25 Los virus oportunistas se definen como aquellos, que si bien pueden afectar a la población en general, se caracterizan porque la incidencia de sus infecciones es particularmente elevada en individuos inmunodeprimidos, en los cuales se manifiestan sus efectos sintomatológicos de forma especialmente virulenta.

En el contexto de la presente invención se incluye bajo la definición de virus oportunistas los siguientes: herpesvirus, virus del papiloma humano, virus *Molluscum contagiosum*, virus de la Hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus JC, y virus BK.

30 En una realización preferida de la presente invención, el virus oportunista es el virus del papiloma humano.

35 En el contexto de la presente invención se denominan individuos inmunodeprimidos a aquellas personas cuyo sistema inmunitario está debilitado, esto es, presentan niveles anormalmente bajos de las células implicadas en el sistema inmune, principalmente linfocitos T y/o linfocitos B, o bien no producen suficientes anticuerpos. En este sentido, las principales causas de inmunodeficiencia son, por ejemplo, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el haberse sometido a trasplante de órganos, o la diabetes, entre otras.

Hidrolizado de caseína

40 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.

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

- 5 El hidrolizado de caseína que se emplea como antiviral 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.
- 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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 virus oportunistas.
- 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.
- 25 Preferiblemente, el hidrolizado de caseína según el uso de la presente invención se caracteriza porque la longitud media de los péptidos en el hidrolizado está comprendida entre 3 y 9 aminoácidos.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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,
- 45

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.

5 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, 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.

15 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 cisteína, y 8 de triptófano; en donde las cantidades están expresadas en gramos de cada aminoácido por cada kilogramo de hidrolizado.

20 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 enriquecer el contenido proteico de los mismos.

Uso del hidrolizado de caseína

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

30 En una realización de la invención, el uso se refiere a la prevención y/o tratamiento de infecciones causadas por virus oportunistas seleccionados de entre el grupo formado por virus del papiloma humano, virus *Molluscum contagiosum*, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus JC, y virus BK.

En una realización preferida de la invención, el uso se refiere al tratamiento y/o prevención de las infecciones causadas por el virus del papiloma humano.

35 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, que serán diversas según el virus específico, su tipología y la naturaleza de la infección. Por ejemplo, en el caso de las infecciones por herpes virus las principales manifestaciones clínicas cursan con 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. En el caso de la infección por el virus del papiloma humano, las principales manifestaciones clínicas se refieren, por ejemplo, a la aparición de lesiones intraepiteliales del cuello uterino; a papilomas, por ejemplo, papiloma oral, laríngeo, de la conjuntiva o nasal; y a verrugas, ya sean verrugas plantares, verrugas comunes, verrugas planas, o verrugas genitales (condilomas). En el caso de la infección por *Molluscum contagiosum*, la sintomatología consiste principalmente en pápulas y nódulos en la piel.

45 La finalidad curativa de dicho tratamiento se entiende como encaminada a la eliminación, mitigación, mejora, o disminución de la severidad de las manifestaciones externas de la infección. Habitualmente no constituye estrictamente una cura en cuanto a erradicación del

5 virus, sino que mayoritariamente los virus oportunistas según se entienden en el contexto de la presente invención, pueden permanecer en estado latente asintomático en el individuo infectado durante toda su vida, alternándose con períodos de reactivación. La finalidad curativa, por lo tanto, se entiende tanto referida a la eliminación de la infección viral como a 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.

10 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 tanto de evitar o retardar la aparición de nuevos brotes patológicos en individuos infectados, es decir, mantener la infección en un estado latente asintomático, como también de evitar la infección por el virus en individuos más susceptibles, especialmente en individuos inmunodeprimidos.

15 En el contexto de la presente invención, el uso del hidrolizado de caseína para el tratamiento y/o la prevención de las infecciones indicadas, se refiere a la administración del mismo a seres humanos.

En una realización preferida, el uso según la presente invención se refiere al tratamiento y/o prevención de verrugas vulgares, verrugas plantares, verrugas planas y/o verrugas genitales causadas por el virus del papiloma humano.

20 El aspecto de la "prevención" es particularmente destacable en las infecciones por el virus del papiloma humano, cuyas manifestaciones clínicas pueden ser venéreas, pero que pueden degenerar en patologías graves de tipo canceroso, particularmente cáncer de cuello uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva, cáncer anal, cáncer de pene y cáncer orofaríngeo.

25 También en el caso del virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C la prevención es deseable para mantener la infección en un estado asintomático y así evitar la progresión de la infección hacia el desarrollo de cirrosis y cáncer hepático.

Análogamente, en el caso del virus JC la prevención es deseable para evitar una patología grave derivada de la infección por dicho virus como es la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

30 En una realización particularmente preferida, el uso según la presente invención se refiere a la prevención de cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de vagina, cáncer de ano, cáncer de pene y/o cáncer orofaríngeo, causados por el virus del papiloma humano.

35 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 pacientes sujetos a dosis preventivas consiguen mantenerse sin ningún brote de la enfermedad durante períodos muy prolongados, como puede observarse en los ejemplos.

40 En una realización preferida, el uso según la presente invención se refiere a la administración del hidrolizado de caseína a individuos inmunodeprimidos. Este uso es de particular importancia dentro de la finalidad preventiva de la presente invención, puesto que permite prevenir la infección por virus oportunistas, o la manifestación clínica de una infección ya establecida por dichos virus en personas especialmente susceptibles de presentar manifestaciones clínicas graves, como son los individuos con deficiencias en su sistema inmunitario.

45

Así, en el Ejemplo 8 se muestra el caso de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que, tras ser tratados con el hidrolizado de caseína según la invención, mostraron ausencia de infecciones víricas.

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

10 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.

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

15 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.

20 En los Ejemplos 3, 4 y 5 se muestran algunos ensayos de eficacia en infecciones con herpesvirus 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).

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.

25 En los Ejemplos 6, 7 y 9 se describen algunos casos en los que el hidrolizado de caseína según el uso de la presente invención resultó eficaz para el tratamiento de diversas lesiones asociadas al virus del papiloma humano, así como para prevenir manifestaciones clínicas en individuos infectados por el virus, lográndose la remisión del mismo a un estado latente asintomático.

30 Preparados con el hidrolizado de caseína

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.

35 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 virus oportunistas, 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; con la condición de que el virus oportunista no es un herpesvirus.

45 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 virus oportunistas, caracterizado

5 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; con la condición de que el virus oportunista no es un herpesvirus.

10 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].

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.

15 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.

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

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

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

40 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, croscamelosa 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; 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, ester 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.

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 arábica, 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 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, 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.

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,
- 5 compuestos lipídicos y emolientes, factores de consistencia y agentes espesantes, estabilizantes, hidrótrofos, agentes conservantes, esencias, colorantes, compuestos de silicona, grasas, ceras, lecitinas, fosfolípidos, factores de protección solar UV, o mezclas de los anteriores.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 Las composiciones en forma de polvo o granulado se toman habitualmente previa disolución o dispersión en agua u otro líquido.
- 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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%.
- 45 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 uno o más agentes emulsionantes. 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.

5 Los geles se obtienen a partir de un líquido que se gelifica por adición de un agente reológico o agente gelificante. Algunos agentes gelificantes adecuados para ser usados en la presente invención son, por ejemplo, la carragenina, goma guar, goma tragacanto, goma garrofin, 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.

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.

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

Ejemplos

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

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

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

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

Cada sobre monodosis contenía 6 g del hidrolizado de caseína.

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

25 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.

Ejemplo 3.- Estudio de eficacia en herpes labial

5 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

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

25 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.

30 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

35 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.

5 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.

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.

10 Ejemplo 6.- Estudio de eficacia preventiva en pacientes infectados con el virus del papiloma humano

Se ensayó la eficacia del hidrolizado de caseína por vía oral en la prevención de la aparición de síntomas clínicos en dos pacientes diagnosticados como portadores del virus del papiloma humano (HPV), una mujer de 38 años de edad y un varón de 35 años de edad.

15 En ambos casos, desde la detección de la infección, se sometieron a un protocolo preventivo en el que se les administró un sobre diario del producto en polvo preparado en el Ejemplo 1 que contenía 6 g del hidrolizado de caseína en cada sobre. Después de cuatro semanas con dicho tratamiento, no se detectaron signos clínicos, en particular la mujer no había desarrollado ninguna evolución de displasia cervical, y tampoco en el varón se observó ningún síntoma de brote de evolución viral.

20 Ejemplo 7.- Estudio de eficacia terapéutica y preventiva en lesiones genitales por el virus del papiloma humano

Se ensayó la eficacia del hidrolizado de caseína por vía oral en el tratamiento y en la prevención de condilomas (verrugas genitales) causados por HPV.

25 4 pacientes varones de entre 25 y 35 años con brotes activos del virus HPV con condilomas presentes fueron tratados con un sobre monodosis al día que contenía 6 g del hidrolizado de proteína, según la preparación descrita en el Ejemplo 1, durante 15 días, período tras el cual los condilomas en todos los casos habían revertido.

30 Los cuatro pacientes continuaron con una ingesta profiláctica del producto, según una posología de un sobre semanal. Después de dos meses en tratamiento preventivo, no se observó en ningún caso el rebrote de las lesiones.

Ejemplo 8.- Estudio de la eficacia en la prevención de infecciones por virus oportunistas en pacientes VIH positivos

35 5 pacientes con un diagnóstico VIH positivo en diferentes estados de evolución, tras la ingesta de un sobre diario durante 4 meses, mostraron ausencia de infecciones víricas según los resultados analíticos y de observación clínica.

Ejemplo 9.- Estudio de eficacia terapéutica frente a lesiones bucales por el virus del papiloma humano

40 Un paciente varón de 33 años VIH-positivo que presentaba úlceras bucales debidas al virus del papiloma humano fue tratado con un sobre diario del hidrolizado de caseína preparado en el Ejemplo 1 durante 3 meses, al cabo de los cuales se observó total remisión de las lesiones, observándose ya tras los primeros 15 días una visible mejora.

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 virus oportunistas, 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; con la condición que el virus oportunista no es un herpesvirus.
- 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%.
- 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%.
- 20 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.
- 25 7.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque las infecciones son causadas por virus oportunistas seleccionados de entre el grupo formado por virus del papiloma humano, virus *Molluscum contagiosum*, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus JC, y virus BK.
- 30 8.- Uso según la reivindicación 7, caracterizado porque las infecciones son causadas por el virus del papiloma humano.
- 9.- Uso según la reivindicación 8, caracterizado porque se emplea para el tratamiento y/o prevención de verrugas vulgares, verrugas plantares, verrugas planas y/o verrugas genitales.
- 35 10.- Uso según la reivindicación 8 caracterizado porque se emplea para la prevención de cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, cáncer de vagina, cáncer de ano, cáncer de pene y/o cáncer orofaríngeo.
- 11.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el medicamento se administra a individuos inmunodeprimidos.
- 40 12.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el hidrolizado de caseína se administra por vía oral.
- 13.- Uso según la reivindicación 12, caracterizado porque el hidrolizado de caseína se administra según una dosis diaria comprendida entre 4 y 40 g.

- 14.- Uso según la reivindicación 12, 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.
- 15.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque dicho hidrolizado se administra por vía tópica.
- 5 16.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, 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.
- 10 17.- Uso según la reivindicación 16, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición apta para administración oral.
18. Uso según la reivindicación 17, caracterizado porque la composición farmacéutica está en forma de polvo o granulado.
- 19.- Uso según la reivindicación 18, caracterizado porque la composición se dosifica en sobres monodosis que contienen entre 4 y 8 mg de hidrolizado de caseína.
- 15 20.- Uso según la reivindicación 16, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición apropiada para administración tópica.
- 21.- Uso según la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica está en forma de crema, gel, pomada o pasta.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201430248

②② Fecha de presentación de la solicitud: 24.02.2014

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K38/01** (2006.01)
A61P31/12 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 0245524 A2 (DSM N.V.) 13.06.2003, todo el documento.	1-21
A	WO 2011138489 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS) 10.11.2011, todo el documento.	1-21
A	US 20110082281 A1 (YAMAMOTO, N. et al.) 07.04.2011, todo el documento.	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
29.04.2015

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, BIOSIS, GOOGLE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.04.2015

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, en la preparación de un medicamento para tratar infecciones producidas por virus oportunistas, con la condición de que el virus no sea un 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.)	13.06.2003
D02	WO 2011138489 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS)	10.11.2011
D03	US 20110082281 A1 (YAMAMOTO, N. et al.)	07.04.2011

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 salmónidos 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.

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

Reivindicaciones 1-21

Respecto al contenido de la solicitud, se hacen las siguientes consideraciones:

1) La reivindicación principal se refiere al "uso de un hidrolizado de caseína para preparar un medicamento para tratar infecciones causadas por virus oportunistas". En la reivindicación 7 se identifican como virus oportunistas el virus del papiloma humano, el virus *Molluscum contagiosum*, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, virus JC y virus BK que no son virus oportunistas. Los únicos virus mencionados en la solicitud que pueden ser considerados virus oportunistas, son los herpesvirus que están explícitamente excluidos de la misma en el último párrafo de la reivindicación 1.

2) En los ejemplos presentados en la descripción para proporcionar soporte a la invención, se han tratado con el hidrolizado de caseína, solamente pacientes afectados por herpesvirus (ejemplos 3-5), excluidos del contenido de la invención (ver consideración 1) y pacientes con lesiones producidas por el virus del papiloma humano (ejemplos 6, 7 y 9). No se presenta ningún ejemplo en el que se demuestre que el hidrolizado de caseína tiene efectos antivirales sobre el virus *Molluscum contagiosum*, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, virus JC y virus BK. Si los solicitantes infieren que porque el hidrolizado de caseína es activo frente el virus del papiloma humano, va a serlo también frente a otros virus, el documento D02 que describe la actividad antiviral de un hidrolizado de caseína frente al virus de necrosis pancreática infecciosa (IPNV) y el virus de la necrosis hematopoyética infecciosa (IHNV) sería estado de la técnica pertinente sobre todo el contenido de la solicitud y las reivindicaciones 1-21 no cumplirían los requisitos de novedad y de actividad inventiva de los Artículos 6 y 8 de la Ley de Patentes 11/1986. Las reivindicaciones 1-21, en la medida en que afectan al uso del hidrolizado de caseína para tratar infecciones causadas por el virus del papiloma humano, cumplen los requisitos de novedad y de actividad inventiva de los Artículos 6 y 8 de la Ley de Patentes 11/1986.

3) En la página 11, líneas 32-33, se menciona que el hidrolizado de caseína puede encontrarse bajo la denominación comercial Peptopro®. El producto Peptopro®, está protegido por el documento D01 y es una marca registrada de la firma DSM.