

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 662**

51 Int. Cl.:

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A23L 1/32 (2006.01)

A61K 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2012 E 12721541 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2765869**

54 Título: **Preparado de huevo con propiedades regeneradoras, analgésicas y/o anti-inflamatorias**

30 Prioridad:

13.10.2011 EP 11184990

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

07.01.2016

73 Titular/es:

OVIVITY GROUP, S.L. (100.0%)

C/ Angli, 66, torre

08017 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

CUNILL AIXELÀ, JUAN

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 555 662 T3

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

DESCRIPCIÓN

Preparado de huevo con propiedades regeneradoras, analgésicas y/o anti-inflamatorias

5 La presente invención se refiere a un preparado que contiene huevo fertilizado y a su procedimiento de preparación. También se refiere a su uso terapéutico como agente regenerador, agente analgésico y/o agente anti-inflamatorio, y a su uso cosmético. También se refiere al alimento funcional, suplemento dietético o composición farmacéutica o veterinaria que contiene el preparado de huevo de la invención.

10 ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La inflamación forma parte de la respuesta biológica compleja de los tejidos vasculares a estímulos perjudiciales, tales como patógenos, células dañadas o irritantes. La inflamación es un intento de protección del organismo de eliminar los estímulos perjudiciales e iniciar el proceso de curación.

15 Se caracteriza por fenestración del sistema microvascular, fuga de elementos de la sangre a los espacios intersticiales y migración de leucocitos al tejido inflamado. A nivel macroscópico, esto normalmente va acompañado por los signos clínicos conocidos de eritema, edema, hiperalgesia y dolor.

20 Sin inflamación, las heridas y las infecciones nunca se curarían. De forma similar, la destrucción progresiva del tejido comprometería la supervivencia del organismo. Sin embargo, la inflamación crónica también puede ocasionar una serie de enfermedades tales como fiebre del heno, aterosclerosis, artritis reumatoide e incluso cáncer (por ejemplo, carcinoma de vesícula biliar). Es por esta razón por lo que la inflamación normalmente es regulada estrictamente por el cuerpo.

25 L. Coussens et al. en "Inflammation and cancer", Nature 2002, vol. 420, pp. 860-867 describen que el cáncer es una afección relacionada con la inflamación. Datos recientes han extendido el concepto de que la inflamación es un componente crítico de la progresión tumoral. Muchos cánceres surgen a partir de sitios de infección, irritación crónica e inflamación. Cada vez está más claro que el microentorno del tumor, que está organizado en gran medida por células inflamatorias, es un participante indispensable en el proceso neoplásico, promoviendo la proliferación, supervivencia y migración.

En resumen, la respuesta inflamatoria produce gran parte de las molestias físicas que se han asociado con diferentes enfermedades y lesiones. Es conocida la administración de agentes farmacológicos que reducen las molestias físicas de la respuesta inflamatoria. Se usan fármacos anti-inflamatorios para el tratamiento de un amplio espectro de trastornos y el mismo fármaco con frecuencia se usa para tratar enfermedades diferentes. La mayoría de las veces, el tratamiento con fármacos anti-inflamatorios no es para la enfermedad, sino para los síntomas.

Los huevos, en particular los huevos de gallina, han sido el objeto de una intensa investigación química, bioquímica y de tecnología de alimentos durante muchas décadas, debido a su importancia en la nutrición humana y a su importancia como fuente de proteínas. También se conoce el uso de productos de huevo para el tratamiento de varios trastornos asociados con la inflamación.

EP0904090 describe una composición anti-inflamatoria producida en productos alimentarios naturales, particularmente en productos de huevo. Se encontró la actividad anti-inflamatoria en una fracción aislada a partir tanto de la yema como de la clara de un huevo.

CA2197050 describe el uso de huevos con cáscara fertilizados incubados en el tratamiento y prevención de cánceres.

50 WO0191777 describe un fármaco que consiste en compuestos proteicos activados obtenidos usando un procedimiento que implica calentamiento, precipitación y purificación de una mezcla que contiene yema y clara de un huevo, y colofonia de resina de pino o aceite de acículas de pino, así como su uso en el tratamiento de tuberculosis, diversos cánceres y otras enfermedades inflamatorias.

55 Finalmente, WO2009115429 describe una preparación alimentaria y composición farmacéutica que contiene un extracto embrionario y sus usos en varios trastornos relacionados con la inflamación, en particular, se describe su uso para la prevención de la sequedad de la piel, la prevención de la pérdida de cabello, la estimulación de las defensas indicadas para combatir infecciones o enfermedades parasitarias en perros y gatos, el tratamiento de cánceres, así como su uso como agente regenerador, agente anti-degenerativo o agente anti-inflamatorio.

Por lo que se conoce en la técnica, se deduce que el uso de productos naturales tales como preparaciones de huevo tiene un gran interés en el campo de la medicina para tratar trastornos asociados con la inflamación. De esta

manera, tendría un gran interés en la industria la provisión de un preparado de huevo mejorada para tratar varios trastornos relacionados con la inflamación.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

5

Los inventores han encontrado que un preparado de huevo que comprende una mezcla de yema y clara extraída a partir de un huevo fertilizado que se ha incubado durante un corto periodo de tiempo, tiene propiedades analgésicas y/o anti-inflamatorias. También se ha encontrado que tiene propiedades regeneradoras. El preparado de la invención ha resultado ser más eficaz que otros preparados de huevo, y con respecto a otros agentes regeneradores,

10 analgésicos y/o anti-inflamatorios conocidos, tiene la ventaja del origen natural del preparado, lo cual implica que no es tóxico y no produce efectos secundarios.

No hay nada en la técnica que sugiera que un preparado de huevo con una mezcla de yema y clara en una proporción específica procedente de un huevo incubado durante un periodo comprendido entre 18 y 36 horas podría

15 conferir al preparado las excelentes propiedades regeneradoras, analgésicas y anti-inflamatorias encontradas en el preparado de huevo de la invención.

Además, los inventores han encontrado que el preparado de huevo de la invención es también útil como agente de cuidado de la piel y el cuidado del cabello o pelaje.

20

Por consiguiente, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un preparado de huevo que comprende una mezcla de yema y clara extraídas de un huevo fertilizado incubado durante un periodo comprendido entre 18 horas y 36 horas, estando la mezcla de yema y clara en una proporción en la que la cantidad de la clara está comprendida entre 2% y 40% en volumen con respecto al volumen de la yema.

25

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar el preparado de huevo definido anteriormente, que comprende: (a) incubar un huevo fertilizado durante un periodo comprendido entre 18 horas y 36 horas; (b) recoger una cantidad de yema y una cantidad de clara del huevo fertilizado incubado obtenido en la etapa anterior, y mezclar la yema y la clara en una proporción en la que la cantidad de la clara está comprendida entre 2%

30 y 40% en volumen con respecto al volumen de la yema; (c) homogeneizar la mezcla de yema y clara obtenida en la etapa b); y (d) fijar las propiedades del preparado de huevo obtenido en la etapa (c).

Es posible usar el preparado de la invención como parte de la composición nutricional de alimentos. Dicho alimento funcional tiene un efecto positivo sobre la salud de las personas. De esta manera, un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un alimento funcional que comprende el preparado de huevo de la invención. También es posible usar el preparado de la invención como parte de un suplemento dietético. De esta manera, un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un suplemento dietético que comprende el preparado de huevo de la invención.

35

Un quinto aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un preparado de huevo como se ha definido anteriormente, junto con excipientes o portadores farmacéuticos. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad efectiva del preparado de huevo definido anteriormente, junto con uno o más excipientes o portadores farmacéuticos.

40

Un sexto aspecto de la invención se refiere a una composición veterinaria que comprende un preparado de huevo como se ha definido anteriormente, junto con excipientes o portadores veterinarios. Preferiblemente, la composición veterinaria comprende una cantidad efectiva del preparado de huevo definido anteriormente, junto con uno o más excipientes o portadores veterinarios.

45

Un séptimo aspecto de la invención se refiere a una composición cosmética que comprende una cantidad efectiva del preparado de huevo definido anteriormente, junto con uno o más excipientes o portadores cosméticos.

50

El hecho de que el preparado de la presente invención muestre excelentes propiedades analgésicas es ventajoso para su uso para el tratamiento del dolor agudo crónico en afecciones relacionadas con el dolor. Por consiguiente, un octavo aspecto de la presente invención se refiere al preparado definido anteriormente, para uso como agente

55 analgésico para el tratamiento del dolor agudo o crónico en afecciones relacionadas con el dolor.

El hecho de que el preparado de la presente invención muestre excelentes propiedades regeneradoras permite su uso como agentes regenerativos de tejidos. La yema de huevo y la clara de huevo comprenden proteínas. Entre ellas se encuentran factores de crecimiento. Los factores de crecimiento controlan el crecimiento embrionario. Se han descrito numerosos factores de crecimiento, por ejemplo IGF (factor de crecimiento de insulina), FGF (factor de crecimiento de fibroblastos), NFG (factor de crecimiento nervioso) y EGF (factor de crecimiento epidérmico) entre otros. El patrón de expresión de los diferentes factores de crecimiento varía en las diferentes etapas del desarrollo y también varía en la yema y la clara. Los inventores han conseguido la extracción de los factores proteicos que tienen

60

actividad de proliferación celular en el punto en el que su actividad es máxima. De esta manera, este hecho contribuye a las excelentes propiedades regeneradoras del preparado de la invención.

La apoptosis se ha implicado en enfermedades degenerativas. La muestra de la invención inhibió la apoptosis. Por lo tanto, esta actividad de inhibición proporciona propiedades anti-degenerativas. Por lo tanto, un noveno aspecto de la presente invención se refiere al preparado definido anteriormente, para uso como agente regenerador para el tratamiento de afecciones degenerativas.

Además, el hecho de que el preparado de la presente invención muestre excelentes propiedades anti-inflamatorias es ventajoso para su uso como agente anti-inflamatorio para el tratamiento de afecciones inflamatorias. Por lo tanto, un décimo aspecto de la presente invención se refiere al preparado de huevo definido anteriormente, para uso como agente anti-inflamatorio para el tratamiento de afecciones inflamatorias.

Finalmente, puesto que el preparado de huevo de la invención es también útil para el cuidado de la piel y el cabello o pelaje, un aspecto decimoprimer de la invención se refiere al uso cosmético de un preparado de huevo como se ha definido anteriormente como agente de cuidado de la piel, y un decimosegundo aspecto de la invención se refiere al uso cosmético de un preparado de huevo como se ha definido anteriormente como agente de cuidado del cabello o pelaje.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 muestra el porcentaje de viabilidad celular en HMEC para diferentes muestras comparativas, extracto embrionario (1), huevo no incubado (3), huevo no fertilizado (6), y control enzimático (4), así como para la muestra de la invención, extracto de yema (2). Las muestras se diluyeron a un 0.5% (columna en blanco) y a un 1% (columna en negro).

La FIG. 2 muestra la cantidad promedio de alimentos (en gramos) ingeridos por ratas alimentadas con diferentes muestras, incluyendo la muestra de la invención, extracto de yema (2), y las muestras comparativas: extracto embrionario (1), huevo no incubado (3), huevo no fertilizado (6) y control de agua (7).

La FIG. 3 muestra el aumento de peso diario en términos de porcentaje para ratas macho (columna en negro) y ratas hembra (columna en blanco) alimentadas con diferentes muestras, incluyendo la muestra de la invención, extracto de yema (2), y las muestras comparativas: extracto embrionario (1), huevo no incubado (3), huevo no fertilizado (6) y el control de agua (7).

La FIG. 4 muestra la inmunorreactividad de pAKT, expresada en porcentaje de inmunorreactividad de pAKT de la muestra/porcentaje de inmunorreactividad de pAKT del control del medio. Las diferentes muestras son muestras comparativas, extracto embrionario (1), huevo no incubado (3), control enzimático (4), control del medio (5), huevo no fertilizado (6); y la muestra de la invención, extracto de yema (2).

La FIG. 5 muestra la inmunorreactividad de p70S6, expresada en porcentaje de inmunorreactividad de p70S6 de la muestra/porcentaje de inmunorreactividad de p70S6 del control del medio. Las diferentes muestras son muestras comparativas, extracto embrionario (1), huevo no incubado (3), control enzimático (4), control del medio (5), huevo no fertilizado (6); y la muestra de la invención, extracto de yema (2).

La FIG. 6 muestra la inmunorreactividad de la caspasa 3, expresada en porcentaje de inmunorreactividad de caspasa 3 de la muestra/porcentaje de inmunorreactividad de caspasa 3 del control del medio. Las diferentes muestras son muestras comparativas, extracto embrionario (1), huevo no incubado (3), control enzimático (4) y el control del medio (5), así como para la muestra de la invención, extracto de yema (2).

La FIG. 7 muestra los resultados de un modelo animal de encefalopatía autoinmune experimental (EAE) (Grupo D: animales sin tratar; Grupo E: tratamiento con huevo no fertilizado (6), y Grupo F: (tratamiento con el preparado de huevo de la invención, extracto de yema (2)). La FIG. 7A muestra el día de inicio de los síntomas clínicos. La FIG. 7B muestra la puntuación clínica más alta alcanzada en la fase de pico. La FIG. 7C muestra la puntuación clínica más baja alcanzada en la fase crónica.

La FIG. 8 muestra los resultados de regeneración neuronal en un modelo de axotomía. Los animales sometidos a pruebas se dividieron en los siguientes grupos: animales control no sometidos a axotomía: Grupo A (sin tratar), Grupo B (tratamiento con huevo no fertilizado (6)), y Grupo C (tratamiento con extracto de yema (2)), y animales axotomizados: Grupo D (tratamiento con huevo no fertilizado (6)), y el Grupo E (tratamiento con extracto de yema (2)). La FIG. 8A muestra la cuantificación de neuronas Fluorogold positivas de los animales de los grupos A, B y C; columna en blanco: lado izquierdo, y columna en negro: lado derecho. La FIG. 8B muestra la cuantificación de neuronas Fluorogold positivas de los animales no sometidos a axotomía (Grupos B, y C), y del lado no lesionado contralateral en animales axotomizados (Grupos D y E). La FIG. 8C muestra la cuantificación de neuronas

Fluorogold positivas del lado ipsilateral en animales axotomizados (Grupos D y E). La línea horizontal por encima de 400 indica el grado de regeneración inusual.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 5 Como se ha mencionado anteriormente, un aspecto de la presente invención se refiere a un preparado de huevo que comprende una mezcla de yema y clara extraídas de un huevo fertilizado incubado durante un periodo comprendido entre 18 horas y 36 horas, estando la mezcla de yema y clara en una proporción en la que la cantidad de la clara está comprendida entre 2% y 40% en volumen con respecto al volumen de la yema. En una realización
- 10 preferida, el preparado de huevo consiste en una mezcla de yema y clara extraídas de un huevo fertilizado incubado durante un periodo comprendido entre 18 horas y 36 horas, estando la mezcla de yema y clara en una proporción en la que la cantidad de la clara está comprendida entre 2% y 40% en volumen con respecto al volumen de la yema.
- El preparado de la invención es más activo cuando la clara está en un porcentaje igual o mayor de 5%. Por lo tanto,
- 15 en una realización preferida, la cantidad de clara está comprendida entre 5% y 40% en volumen con respecto al volumen de la yema. En otra realización preferida, la cantidad de clara está comprendida entre 5% y 30% en volumen con respecto al volumen de la yema. En otra realización más preferida, la cantidad de clara está comprendida entre 7% y 15% en volumen con respecto al volumen de la yema. En otra realización aún más preferida, la cantidad de clara es 10% en volumen con respecto al volumen de la yema.
- 20 Hay dos tipos de clara en el huevo, fluida y densa. En particular, la clara de huevo está compuesta por varias partes: una parte externa que contiene clara fluida (denominada aquí como clara fluida externa); una parte interna que contiene clara fluida (denominada aquí como clara fluida interna), que está unida a la yema rodeándola, y una parte de clara densa (denominada aquí como clara densa), que se localiza entre las dos partes de clara fluida.
- 25 En una realización preferida, la clara del preparado de huevo de la invención es clara fluida. En una realización más preferida, la clara del preparado de huevo de la invención es clara fluida interna.
- Los inventores han encontrado que la clara fluida interna representa aproximadamente el 40% en volumen con
- 30 respecto al volumen de la yema. Cuando el preparado de huevo comprende un % superior de clara, de modo que el preparado de huevo contiene clara fluida interna y también contiene clara fluida externa y/o clara densa, el preparado queda más diluido porque la clara adicional no tiene las propiedades ventajosas de la clara fluida blanca, aunque el preparado de huevo aún mantiene sus propiedades terapéuticas y cosméticas. Así, en una realización particular, el preparado de huevo de la invención comprende además clara fluida externa y/o clara densa, en una
- 35 cantidad tal que la suma de clara fluida interna, clara fluida externa, y clara densa en el preparado de huevo es de hasta un 99% en volumen con respecto a la suma de los volúmenes de yema y clara total.
- El término "incubado", como se usa aquí, se refiere a mantener constante la temperatura de incubación del huevo. En una realización preferida, la temperatura de incubación está comprendida entre 34 °C y 41 °C. En una realización
- 40 más preferida, la temperatura de incubación está comprendida entre 35.5 y 37 °C. En una realización aún más preferida, la temperatura de incubación está comprendida entre 35.5-36.8 °C. En estas condiciones específicas de temperatura no es posible el desarrollo del embrión de pollo.
- En una realización particular, la temperatura se selecciona entre las siguientes temperaturas: 34 °C, 35 °C, 36 °C, 37
- 45 °C, 38 °C, 39 °C, 40 °C, 41 °C.
- Como se ha mencionado anteriormente, el periodo de incubación está comprendido entre 18 horas y 36 horas, este periodo comprende la fase de gástrula.
- 50 La expresión "fase de gástrula", como se usa aquí, se refiere a una fase temprana en el desarrollo embrionario de las aves, durante la cual la blástula de una sola capa se reorganiza en una estructura trilaminar conocida como gástrula. Estas tres capas germinales se conocen como ectodermo, mesodermo y endodermo. La gastrulación del pollo finaliza después de 24-28 horas de incubación.
- 55 Los huevos incubados durante dicho periodo comprendido entre 18 y 36 horas en una fase de pre-gástrula, fase de gástrula y fase de post-gástrula muestran el patrón de expresión de los diferentes factores de crecimiento en las concentraciones óptimas para uso del preparado de la invención como agente regenerativo, anti-inflamatorio y analgésico.
- 60 En una realización preferida, los huevos usados son huevos de aves. En una realización más preferida, los huevos usados son de aves criadas para la producción de huevos, por ejemplo gallinas, gansos, patos, codornices, pavos, avestruces, faisanes y palomas. En una realización particular, los huevos son huevos de gallina.

El preparado de huevo de la invención se prepara por un procedimiento que comprende: (a) incubar un huevo fertilizado durante un periodo comprendido entre 18 horas y 36 horas; (b) recoger una cantidad de yema y una cantidad de clara del huevo fertilizado incubado obtenido en la etapa anterior, y mezclar la yema y la clara en una proporción en la que la cantidad de la clara está comprendida entre 2% y 40% en volumen con respecto al volumen de la yema; (c) homogeneizar la mezcla de yema y clara obtenida en la etapa (b); y (d) fijar las propiedades del preparado de huevo obtenido en la etapa (c).

En una realización preferida, el periodo está comprendido entre 20 y 28 horas. En otra realización preferida, el periodo está comprendido entre 22 y 26 horas. En una realización más preferida, el periodo es de 24 horas.

En otra realización preferida, la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura seleccionada entre las siguientes temperaturas, 34 °C, 35 °C, 36 °C, 37 °C, 38 °C, 39 °C, 40 °C, 41 °C, durante un periodo comprendido entre 22 y 26 horas.

Las proteínas presentes en el preparado de huevo, por ejemplo, los factores de crecimiento, son inestables, puede producirse la desnaturalización de proteínas con una alta temperatura entre otras características físicas. De esta manera, en una realización preferida, el procedimiento comprende además la etapa adicional de refrigerar el huevo incubado obtenido en la etapa (a).

La etapa de fijación de las propiedades (d) se realiza para detener el proceso y conservar las propiedades del preparado de huevo obtenido en la etapa (c).

La etapa de fijación de las propiedades comprende reducir la temperatura por debajo de 34 °C, más preferiblemente por debajo de 0°C, más preferiblemente aproximadamente a -18 °C. En una realización preferida, la etapa de fijación de las propiedades es una etapa de congelación. En otra realización preferida, la etapa de fijación de las propiedades es una etapa de liofilización.

Opcionalmente, cuando el preparado de huevo comprende además clara fluida externa y/o clara densa, el procedimiento comprende además la etapa de mezclar la cantidad específica de clara fluida externa y/o clara densa.

El preparado de huevo de la presente invención también puede definirse como un preparado de huevo obtenible por el procedimiento definido anteriormente. Así, también forma parte de la invención un preparado de huevo que comprende una mezcla de yema y clara en una proporción en la que la cantidad de la clara está comprendida entre 2% y 40% en volumen con respecto al volumen de la yema, obtenible por un procedimiento de preparación que comprende las siguientes etapas: (a) incubar un huevo fertilizado durante un periodo comprendido entre 18 horas y 36 horas; (b) recoger una cantidad de yema y una cantidad de clara del huevo fertilizado incubado obtenido en la etapa anterior, y mezclar la yema y la clara en una proporción en la que la cantidad de la clara está comprendida entre 2% y 40% en volumen con respecto al volumen de la yema; (c) homogeneizar la mezcla de yema y clara obtenida en la etapa (b); y (d) fijar las propiedades del preparado de huevo obtenido en la etapa (c). Son realizaciones preferidas preparados de huevo obtenibles por cualquiera de las realizaciones preferidas del procedimiento definido anteriormente.

El preparado de huevo "obtenible por" el procedimiento de la invención definido anteriormente se utiliza aquí para definir el preparado de huevo por el procedimiento de su obtención y se refiere al preparado de huevo obtenible mediante el procedimiento de preparación que comprende las etapas a), b), c), y d) definido anteriormente. A efectos de la invención, las expresiones "obtenible", "obtenido" y expresiones equivalentes se utilizan indistintamente, y en cualquier caso, la expresión "obtenible" abarca la expresión "obtenido".

También forman parte de la invención un alimento funcional o un suplemento dietético que comprende el preparado de huevo de la invención, así como composiciones farmacéuticas o veterinarias que comprenden el preparado de huevo definido anteriormente.

La expresión "alimento funcional", como se usa aquí, se refiere a un alimento al que se ha añadido el producto de huevo de la presente invención. En general, los alimentos funcionales son parte de la gama de productos que los individuos pueden consumir para mejorar su salud y/o contribuir a reducir su carga de enfermedad.

La expresión "suplemento dietético", como se usa aquí, se refiere a un preparado destinado a suplementar la dieta y proporcionar nutrientes tales como vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos o aminoácidos, que pueden estar ausentes o pueden no haberse consumido en cantidades suficientes en la dieta de una persona. La expresión suplemento dietético pretende incluir los términos usados generalmente en el campo, por ejemplo, suplemento nutracéutico o enriquecido.

Es posible la administración del preparado de la invención sin ningún aditivo, excipiente o portador.

Alternativamente, el preparado de huevo de la invención puede comprender compuestos adicionales, por ejemplo aditivos. Ejemplos de aditivos incluyen antioxidantes tales como vitamina C, saborizantes tales como ácido glutámico, conservantes tales como extracto de romero, o estabilizantes tales como agar o pectina.

- 5 En una realización preferida, el preparado de huevo de la invención se administra en mamíferos, incluyendo seres humanos.

El preparado de huevo de la invención puede ser una forma de dosificación oral. En una realización preferida, la forma de dosificación oral es un líquido. En una realización preferida, la administración del preparado de huevo es la
10 administración sublingual.

En otra realización preferida, el preparado de la invención es una forma sólida seca, particularmente una forma en polvo. El preparado de huevo en una forma en polvo puede ser una forma liofilizada. El preparado liofilizado se puede mezclar fácilmente con otros compuestos, por ejemplo aditivos, y tiene una vida útil que facilita la fabricación,
15 envasado, transporte y almacenamiento.

En una realización preferida, el preparado de la presente invención se introduce en cápsulas o perlas.

En una realización preferida, el preparado de la presente invención se introduce en micelas.
20

El preparado de huevo de la invención también puede ser aplicado por la administración tópica. Las composiciones tópicas de la invención se pueden formular en diversas formas que incluyen, pero no se limitan a, soluciones, aerosoles y pulverizadores sin aerosol, máscaras faciales, cremas de afeitar, polvos, espumas, lociones, geles, barras, ungüentos, pastas, cremas, champús, cremas de enjuague, acondicionadores para el cabello, geles de
25 ducha, jabones para el cuerpo o jabones para la cara. Generalmente, las composiciones tópicas pueden comprender desde un 1% a un 15% en volumen del preparado de huevo de la invención con respecto al volumen total de la composición.

Las composiciones tópicas de la invención pueden prepararse según métodos bien conocidos en el estado de la técnica. Los excipientes y/o portadores adecuados, y sus cantidades, pueden ser determinadas fácilmente por los
30 expertos en la técnica según el tipo de formulación está preparando.

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, composiciones veterinarias y composiciones cosméticas que comprenden una cantidad efectiva del preparado de
35 huevo definido anteriormente, junto con uno o más excipientes o portadores farmacéuticos, veterinarios o cosméticos.

A efectos de la invención, la expresión "cantidad efectiva" significa una cantidad que es suficiente para obtener el efecto esperado. En el caso de las composiciones farmacéuticas y veterinarias, la cantidad efectiva es la "cantidad
40 terapéuticamente efectiva" y se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo, o aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad o afección a tratar. Por supuesto, la dosis particular de compuesto administrada según esta invención se determinará por las circunstancias particulares del caso, incluyendo el compuesto administrado, la vía de administración, la afección particular a tratar y consideraciones similares.

La expresión "excipientes o portadores farmacéuticamente o veterinariamente aceptables" se refiere a materiales, composiciones o portadores farmacéutica o veterinariamente aceptables para el uso en la tecnología farmacéutica o veterinaria para la preparación de composiciones con uso médico. Cada componente debe ser farmacéutica o
45 veterinariamente aceptable en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición farmacéutica o veterinaria. También debe ser adecuado para uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos o animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad o cualquier otro problema o complicación en proporción a una relación razonable de beneficios/riesgos.

La expresión "excipientes o portadores cosméticamente aceptables" se refiere a aquellos excipientes o portadores
55 adecuados para su uso en contacto con la piel humana o animal sin excesiva toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica, entre otros.

Las composiciones farmacéuticas y veterinarias preferiblemente son para administración oral, y pueden presentarse como líquidos, polvos, comprimidos, comprimidos recubiertos o cápsulas. En una realización preferida, las
60 composiciones farmacéuticas, veterinarias, y cosméticas son para administración oral, y pueden presentarse como líquidos, polvos, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas o perlas. En otra realización preferida, las composiciones farmacéuticas, veterinarias, y cosméticas son para la administración tópica.

Como se ha mencionado anteriormente, forma parte de la invención el preparado de huevo para uso en el tratamiento del dolor agudo o crónico en afecciones relacionadas con el dolor, es decir, para uso como agente analgésico. Este aspecto de la invención también puede formularse como uso del preparado de huevo de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor agudo o crónico en afecciones relacionadas con el dolor. La invención también se refiere a un método de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, que padece dolor agudo o crónico, comprendiendo dicho método la administración a dicho mamífero, incluyendo un ser humano, de una cantidad terapéuticamente efectiva del preparado de huevo de la presente invención, junto con excipientes o portadores aceptables.

- 10 Preferiblemente, el tratamiento es un tratamiento coadyuvante. De esta manera, el preparado de huevo de la invención puede administrarse en combinación con otros agentes analgésicos conocidos.

En una realización preferida, la dosis del preparado de huevo se selecciona entre 5-30 mL. En otra realización preferida, la dosis se selecciona entre 5-15 mL. En una realización particular, la dosis se selecciona entre las siguientes: 5 mL, 10 mL, 15 mL, 20 mL, 25 mL y 30 mL del preparado de huevo.

- Generalmente, la dosis diaria para un mamífero del preparado de huevo de la invención para uso con finalidades terapéuticas en el campo farmacéutico o veterinario es de 3-48 mL, que se puede administrar con excipientes o portadores farmacéuticamente o veterinariamente aceptables como se ha definido anteriormente. En una realización más preferida, la dosis diaria es 5-30 mL. En una realización aún más preferida, la dosis diaria es 5-15 mL. En una realización particular, la dosis diaria se selecciona entre las siguientes: 3 mL, 5 mL, 6 mL, 9 mL, 10 mL, 12 mL, 15 mL, 18 mL, 20 mL, 21 mL, 24 mL, 25 mL, 27 mL, 30 mL, 36 mL, 42 mL, y 48 mL de preparado de huevo. La dosis específica a ser administrada dependerá de diversos factores, tales como el tipo de mamífero, incluyendo un ser humano, su peso, así como la severidad de los síntomas.

- 25 Como se ha mencionado anteriormente, el preparado de huevo de la invención se pueden administrar en mamíferos, incluyendo seres humanos, sin ningún tipo de aditivos, excipientes o portadores, o en la forma de una composición farmacéutica, veterinaria o cosmética. En general, la dosis utilizada para fines cosméticos es más baja que la dosis utilizada con fines terapéuticos.

- 30 La expresión "agente analgésico", como se usa aquí, se refiere a un agente con el objetivo de aliviar el dolor agudo o crónico. El dolor crónico significa un dolor que continúa durante seis meses, que aparece después de la recuperación de un tejido dañado que produce dolor agudo.

- 35 En una realización preferida, la afección relacionada con el dolor se selecciona entre artritis, artrosis y dolor de espalda. En otra realización preferida, la afección relacionada con el dolor es el síndrome de fatiga crónica. En una realización más preferida, la afección relacionada con el dolor es fibromialgia.

- También forma parte de la invención el preparado de huevo para uso en el tratamiento de afecciones degenerativas, es decir, para uso como agente anti-degenerativo. Este aspecto de la invención también puede formularse como uso del preparado de huevo de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones degenerativas. La invención también se refiere a un método de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, que padece una afección degenerativa, comprendiendo dicho método la administración a dicho mamífero, incluyendo un ser humano, de una cantidad terapéuticamente efectiva del preparado de huevo de la presente invención, junto con excipientes o portadores aceptables.

Preferiblemente, el tratamiento es un tratamiento coadyuvante. De esta manera, el preparado de huevo de la invención puede administrarse en combinación con otros agentes regeneradores conocidos.

- 50 La expresión "agente regenerador", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente para promover la formación o regeneración de tejidos.

- En una realización preferida, la afección degenerativa es el envejecimiento de la piel. En una realización más preferida, la afección es psoriasis. En otra realización preferida, la afección es esclerosis múltiple. En otra realización preferida, la afección es hernia de disco vertebral. En otra realización preferida, la afección es artritis reumatoide. En otra realización preferida, la afección es ataxia de Friedreich. En otra realización preferida, la afección es una enfermedad neurodegenerativa. Los ejemplos de dichas enfermedades neurodegenerativas incluyen enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, demencia senil y esclerosis lateral amiloide (ELA).

- 60 En otra realización, el preparado de huevo de la invención se utiliza en el tratamiento de cicatrices, quemaduras y abrasiones.

Como se ha mencionado anteriormente, forma parte de la invención el preparado de huevo para uso en el tratamiento de afecciones inflamatorias, es decir, para uso como agente anti-inflamatorio. Este aspecto de la

invención también puede formularse como uso del preparado de huevo de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones relacionadas con la inflamación. La invención también se refiere a un método de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, que padece una afección inflamatoria, comprendiendo dicho método la administración a dicho mamífero, incluyendo un ser humano, de una cantidad terapéuticamente efectiva del preparado de huevo de la presente invención, junto con excipientes o portadores aceptables.

Preferiblemente, el tratamiento es un tratamiento coadyuvante. De esta manera, el preparado de huevo de la invención puede administrarse en combinación con otros agentes anti-inflamatorios conocidos.

La expresión "anti-inflamatorio", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente destinado a reducir la inflamación.

En una realización preferida, la afección inflamatoria es cáncer. En otra realización preferida, la afección es enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En otra realización preferida, la afección es esclerosis múltiple.

A efectos de la presente descripción, el término "tratamiento" significa compensación por una disfunción fisiológica y más generalmente reducción o eliminación de un trastorno indeseable, la manifestación del cual es especialmente una consecuencia de esta disfunción.

En otra realización preferida, el preparado de huevo de la invención se administra a gatos, perros y caballos. En el caso de los perros, se ha demostrado eficacia en el tratamiento de los trastornos musculoesqueléticos tales como contusiones, artritis o artrosis, mejorando la inflamación, el dolor y la movilidad; así como en enfermedades del sistema nervioso tales enfermedades inflamatorias (por ejemplo, meningitis causada por virus o la hernia de disco con afectación de la médula espinal), mejorando la inflamación, la regeneración y la funcionalidad nerviosa. En gatos, se ha demostrado eficacia en animales que sufren inmunosupresión.

En el caso de los caballos, se ha demostrado eficacia en el tratamiento de cojera aguda o crónica y problemas de movilidad causados por enfermedades degenerativas relacionadas con la edad o adquiridas, tales como la artritis, pérdida de elasticidad y calcificaciones de los tendones. También ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la cojera aguda o crónica u otros trastornos debidos a problemas musculares, de tendones, huesos, cartílagos o estructuras relacionadas con las articulaciones, y en el tratamiento de la cojera aguda o crónica debida a los trastornos casco del equino o trastornos no articulares. También se puede utilizar en los períodos de recuperación tales como la recuperación de la cirugía y la recuperación de la inmovilización, como tratamiento coadyuvante en combinación con analgésicos y/o fármacos anti-inflamatorios, y como tratamiento coadyuvante en casos de malnutrición y bajo rendimiento deportivo. El preparado de huevo de la invención también puede utilizarse para mejorar el rendimiento y la recuperación después de las competiciones equinas o situaciones que impliquen una alta energía o gasto metabólico. También podría ser útil en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, enfermedades vasculares, enfermedades iatrogénicas, enfermedades traumáticas, congénitas, enfermedades metabólicas, trastornos inmunológicos, y enfermedades idiopáticas.

Como se ha mencionado anteriormente, el preparado de huevo de la invención también puede utilizarse para fines cosméticos. Así, la presente invención se refiere también a un uso cosmético del preparado de huevo definido anteriormente como un agente de cuidado de la piel. El cuidado de la piel puede comprender la mejora de al menos uno de los siguientes síntomas: aspereza, descamación, deshidratación, tirantez, grietas, y falta de elasticidad. También forma parte de la invención, un método cosmético para el cuidado de la piel de un mamífero, incluyendo un ser humano, comprendiendo dicho método la administración a dicho mamífero, incluyendo un ser humano, de una cantidad efectiva del preparado de huevo definido anteriormente, junto con excipientes o portadores aceptables. En particular, el mamífero, incluyendo un ser humano, puede padecer o es susceptible de padecer por lo menos uno de los siguientes síntomas: aspereza, descamación, tirantez deshidratación, agrietamiento, y la falta de elasticidad.

Además, la presente invención se refiere también a un uso cosmético de un preparado de huevo como se ha definido anteriormente como un agente de cuidado del cabello o pelaje. El cuidado del cabello o pelaje puede comprender la mejora de la estructura del cabello o pelaje y/o las propiedades físico-ópticas del cabello o pelaje. Ejemplos de propiedades físico-ópticas del cabello o pelaje incluyen: brillo, sequedad, suavidad y flexibilidad. En una realización preferida, el cuidado del cabello o pelaje comprende la prevención de la pérdida de cabello o pelaje y/o promover el crecimiento del cabello o pelaje. También forma parte de la invención, un método cosmético para el cuidado del cabello o pelaje de un mamífero, incluyendo un ser humano, comprendiendo dicho método la administración a dicho mamífero, incluyendo un ser humano, de una cantidad efectiva del preparado de huevo definido anteriormente, junto con excipientes o portadores aceptables. En particular, el cuidado del cabello o pelaje comprende la mejora de la estructura del cabello o pelaje y/o las propiedades físico-ópticas del cabello o pelaje, la prevención de la pérdida de cabello o pelaje y/o promover el crecimiento del cabello o pelaje.

La expresión "cosmético" está destinada a indicar un uso destinado, principalmente, a proporcionar un efecto estético y/o de confort, en particular, para mejorar la apariencia de la piel, específicamente las propiedades de la piel.

- 5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, el término "comprender" y las variaciones de dicho término no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Además, la palabra "comprende" engloba el caso "consiste en". Para los expertos en la materia serán evidentes otros objetos, ventajas y características de la invención tras el examen de la descripción o pueden aprenderse por la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración.

10

EJEMPLOS

Las muestras incubadas que se describen en los ejemplos siguientes se obtuvieron mediante la incubación de un huevo de gallina fertilizado a una temperatura de 36.8 °C durante 24 horas, la succión y homogeneización de la cantidad especificada de yema y clara, y la congelación de la mezcla a -18 °C.

15

Ejemplo 1: Ensayos de toxicidad oral aguda

- Muestra comparativa 1, extracto embrionario (1). Un huevo de gallina fertilizado se retiró de la incubadora después de 24 horas. El contenido obtenido después de romper la cáscara, formado por la yema y la clara, se depositó en una bandeja estéril. La yema se agitó balanceando la bandeja hasta que el germen embrionario se localizó en una posición dorsal y centrada. En dicha posición, se realizó la succión de dicho germen embrionario. Alguna cantidad de yema o clara pudo haberse succionado.

20

- 25 Muestra 2, extracto de yema (2). Un huevo de gallina fertilizado se retiró de la incubadora después de 24 horas. El contenido obtenido después de romper la cáscara, formado por la yema y la clara, se depositó en una bandeja estéril; se succionaron 5.5 mL de yema y 0.5 mL de clara.

- Muestra comparativa 3, huevo no incubado (3). Se rompió un huevo de gallina fertilizado no incubado y se depositaron la yema y la clara en una bandeja estéril; se succionaron 5.5 mL de yema y 0.5 mL de clara.

30

Muestra comparativa 4, control enzimático (4): pepsina y lipasa.

Muestra comparativa 5, control del medio, (5): medio de cultivo.

35

Muestra comparativa 6, huevo no fertilizado (6): Se rompió un huevo de gallina no fertilizado y la yema y la clara se depositaron en una bandeja estéril; se succionaron 5.5 mL de yema y 0.5 mL de clara.

Muestra comparativa 7, control de agua (7): 6.0 mL de agua.

- 40 Estas muestras se usaron en los ensayos de toxicidad in vivo e in vitro. Los controles usados en los ensayos in vitro en in vivo se describen a continuación.

Ensayo de toxicidad aguda in vitro. Ensayo de viabilidad celular

- 45 Se realizó una digestión enzimática (pepsina 200 mg/ml a 37 °C, pH 1.5, 1 hora, y lipasa 14 mg/ml, 37°C, pH 7.5, 1.5 horas) de las muestras (extracto embrionario comparativo (1), extracto de yema (2), huevo no incubado comparativo (3), huevo no fertilizado comparativo (6), y control enzimático comparativo (4)). Las muestras se filtraron (0.45 µm) y se diluyeron a concentraciones de 0.5% y 1.0% en volumen en el medio de cultivo.

- 50 Se evaluó la viabilidad celular de HMEC (Células Endoteliales Microvasculares Humanas) mediante el método de cristal violeta. En este ensayo, el tinte tiñe el ADN de las células. La cantidad de tinte es proporcional al número de células vivas en el cultivo.

- La FIG. 1 muestra los resultados. No hay diferencias significativas en la viabilidad celular entre el preparado de la invención (muestra (2)) y las muestras comparativas, incluyendo el control enzimático.

55

Ensayo de toxicidad oral aguda in vivo

- Se usaron ratas Sprague Dawley macho y hembra en una relación 6/4. Las ratas tenían 4 semanas de edad. Los animales se estabularon individualmente. Para la alimentación se usó una dieta de laboratorio convencional para roedores (Harlan 2014) con un suministro ilimitado de agua potable. Las muestras (extracto embrionario comparativo (1), extracto de yema (2), huevo no incubado comparativo (3), huevo no fertilizado comparativo (6), y control de agua comparativo (7)) se administraron por sonda orogástrica. Todos los animales se sometieron a un seguimiento de 14 días para evaluar la tasa de mortalidad.

60

Los animales se dosificaron, uno cada vez, en una progresión ordenada de una sola dosis (5 mg/kg, 50 mg/kg, 300 mg/kg y 2000 mg/kg) a un mínimo de intervalos de 48 horas. El primer animal recibió una dosis de 5 mg/kg. Si el animal sobrevivía, la dosis para el segundo animal era de 50 mg/kg. Si el animal sobrevivía, la dosis para el tercer animal era de 300 mg/kg. Finalmente, la dosis para el cuarto animal fue de 2000 mg/kg.

No hubo toxicidad para ninguna dosis en ninguna de las muestras (muestra 1, muestra 2 y muestra 3 definidas anteriormente).

10 La administración oral aguda de las muestras definidas anteriormente no indujo toxicidad aguda a una dosis máxima de 2000 mg/kg después de 24 horas de la administración, ni cualquier otro signo de la inducción de la mortalidad.

Además, la ingestión y el crecimiento de los animales son similares en los animales que se alimentaron con las diferentes muestras tal como se muestra en la FIG. 2. La FIG. 3 muestra el aumento de peso diario en términos de porcentaje para ratas macho (columna en negro) y para ratas hembra (columna en blanco). Este aumento de peso se calculó como la media de los aumentos con respecto al valor de peso de la última medición por día y se expresa en términos de porcentaje. Las ratas se pesaron a intervalos de dos días después de la administración de la muestra.

20 Ejemplo 2. Efecto de las diferentes muestras en el modelo celular HMEC

Basándose en los resultados previos, se realizó un ensayo de las rutas de señalización de los factores de crecimiento de insulina. Se monitorizó la expresión de las proteínas pAKT y p70S6K en diferentes muestras. Estas muestras fueron: extracto embrionario comparativo (1), extracto de yema (2), huevo no incubado comparativo (3), huevo no fertilizado comparativo (6), control enzimático comparativo (4), y control del medio comparativo (5)

La técnica analítica usada para detectar las proteínas pAKT y p70S6K fue transferencia de Western.

La FIG. 4 y la FIG. 5 muestran los resultados. La muestra 2 presenta la mayor activación de p70S6K y pAKT.

30 Ejemplo 3. Inhibición de la apoptosis

La apoptosis, o muerte celular programada, es un mecanismo celular clave implicado en una amplia diversidad de procesos fisiológicos.

35 Se realizaron ensayos de activación de caspasa usando extractos celulares. Las células se trataron durante 4 horas con TNF α (factor de necrosis tumoral) 20 ng/mL con ciclohexamida 30 microgramos/mL, y con las muestras 1, 2, 3, 4 y 5. Se determinaron los niveles de caspasa 3.

40 La FIG. 6 muestra la inmunorreactividad de la caspasa 3 de las muestras. La muestra de la invención, muestra 2, inhibió la apoptosis en una mayor cantidad que las otras muestras.

Ejemplo 4-10. Usos clínicos

45 Los ejemplos 4-10 se refieren al uso clínico del preparado de la invención. En los ejemplos 4-10 las dosificaciones fueron:

Dosis A: 3 mL de muestra 2.

50 Dosis B: 6 mL de muestra 2 o 6 mL de muestra 8 (un huevo de gallina fertilizado se retiró de la incubadora después de 24 horas. Se succionaron 3.6 mL de yema y 2.4 mL de clara). La muestra 2 o la muestra 8 se administraron en un modelo aleatorio.

Las dosificaciones se mantuvieron congeladas. Las dosificaciones se descongelaron a temperatura ambiente diez minutos antes de la ingestión. La ingestión se realizó una hora antes de las comidas. La administración fue sublingual.

Ejemplo 4

Paciente: mujer, 46 años. Sin hábitos tóxicos. Paciente alérgica a la penicilina.

60 Historia clínica: extracción de cálculos amigdalinos, hiperlaxitud de ligamentos, síndrome patelofemoral bilateral, mastopatía fibroquística, traumatismo de tráfico y herpes zoster.

Trastornos médicos: fibromialgia (grado III), síndrome de fatiga crónica (grado II), síndrome depresivo adaptativo, hipoparatiroidismo, sequedad de mucosas e hiperlaxitud de ligamentos.

Desde 2009 la fatiga aumentó y la paciente no podía trabajar. Con fecha 22.11.2010 la paciente sufrió dolor lumbar, escoliosis, artrosis cervical y lumbar, dolor general y severo durante los últimos años, fatiga muscular después de esfuerzos muy pequeños, contractura muscular, insomnio, anorgasmia, inestabilidad motora. Se vio afectada la memoria y concentración de la paciente. La paciente no podía conducir.

Se detectó por métodos analíticos un bajo nivel de hormona paratiroidea (PTH) y un bajo nivel de vitamina D. La hormona estimuladora del tiroides estaba ligeramente elevada (3,74). EMG (electromiografía) normal. Radiografía de columna con signos degenerativos a nivel de L4/L5 y L5/S1 y una reducción en la altura del espacio entre vértebras. La radiografía de vértebras cervicales reveló la presencia de osteofitos C3/C4. Los ultrasonidos de riñón y vejiga fueron normales. La densitometría mostró osteopenia.

Tratamiento: Lyrica 75 (Pregabalina), Valdoxan (Agomelatina), Naprosyn (naproxeno), Myolastan (tetrazepam), Alprazolam (una triazolobenzodiazepina), Duphalax (lactulosa), Condrosan (Condroitín sulfato), Hidroferol (calcifediol), Optovite B12 (cianocobalamina), Viscofresh (carmelosa sódica), Melatonina.

La paciente inició el tratamiento con dos dosis de B antes del desayuno, la segunda semana de mayo de 2011, durante un mes. Después, la paciente tomó cuatro dosis de B antes del desayuno y la comida. Durante el mes de agosto, la paciente tomó cinco dosis de B, dos antes del desayuno, dos antes de la comida y una antes de la cena.

Después de cuatro meses se redujeron el dolor muscular y la fatiga. La paciente recuperó la actividad física y el buen humor. La paciente mejoró el estado de ánimo deprimido, la concentración, la memoria, la vida sexual y el sueño.

Estos resultados demuestran que el preparado de huevo de la invención comprende algunos nutrientes esenciales que restauran la homeostasis perdida por la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica.

Ejemplo 5

Paciente: mujer, 32 años. Trastornos médicos: psoriasis guttata e hipotiroidismo, estrés y síntomas depresivos.

Historia clínica: síntomas de reacción alérgica, analgésicos y antibióticos betalactámicos, paciente alérgica.

Tratamiento: antihistamínicos y cortisona

En junio de 2010, la paciente inició el tratamiento con cuatro dosis de A, dos antes del desayuno y dos antes de las comidas, durante cuatro meses. Después, la paciente tomó tres dosis de B, dos antes del desayuno y una antes de la comida. Actualmente, la paciente toma dos dosis de B antes del desayuno.

Después del segundo mes, mejoraron la psoriasis y los síntomas alérgicos.

Estos resultados demuestran que el tejido dañado se regenera. El preparado de la invención comprende múltiples factores de crecimiento en un punto con alta actividad que permite la estimulación de un mecanismo antigénico natural de la piel.

Ejemplo 6

Paciente: Mujer, 62 años. Trastornos médicos: gammopatía monoclonal.

Historia clínica: En 2001 cáncer de mama. Se extirparon las dos glándulas mamarias.

En mayo de 2010, la paciente inició el tratamiento con dos dosis de A antes del desayuno. Después la paciente tomó tres dosis de B, dos antes del desayuno y una antes de la comida.

En julio de 2011 desapareció la gammopatía monoclonal.

Ejemplo 7

Paciente: hombre, 55 años. Trastornos médicos: esclerosis múltiple desde 1989. Primer brote en 1985. El primer análisis mostró trastornos multifocales desmielinizantes del sistema nervioso central. Anomalías del potencial evocado somatosensorial (PES) cervical. El potencial evocado auditivo (PEA) del tronco cerebral mostró protuberancias.

Historia clínica: en 1989 el paciente se sometió a una cirugía neurológica, seis años antes el paciente había mostrado la aparición repentina de una rotación externa del pie derecho, que se deterioró progresivamente para mejorar después sin tratamiento. En 1985, el paciente mostró un episodio de visión doble limitado en el tiempo. Posteriormente, mostró debilidad en la extremidad contralateral inferior. En la exploración neurológica se verificó la presencia de un síndrome residual vestibular, nistagmo rotatorio horizontal en la mirada a la derecha externa, curvatura conjugada de los índices a la izquierda. Romberg positivo. También la anulación de reflejos abdominales cutáneos y reflejos indiferentes plantares cutáneos. El paciente mostró múltiples lesiones desmielinizantes periventriculares de predominancia frontal y occipital izquierda, otra en el brazo posterior de la cápsula izquierda interna y pequeñas lesiones nodulillares en el cerebro y tronco. No se verificaron lesiones medulares.

10

En enero de 2011, el paciente mostró esclerosis múltiple, estreñimiento, incontinencia urinaria, el paciente llevaba un catéter permanente en la vejiga, úlcera de decúbito, intolerancia a movicol (macrogol), el paciente no tenía hábitos tóxicos, sin alergias ni intolerancias alimentarias, sin movilidad, el paciente usaba silla de ruedas para moverse, y el paciente estaba consciente. La calidad de vida durante 25 años de evolución degenerativa de la enfermedad había mostrado diferentes condiciones con repercusión en el estado mental. La comunicación verbal estaba dañada aunque el paciente realizaba el esfuerzo de comunicarse con un nivel muy bajo de sonido, observándose niveles de ansiedad. El paciente realizaba un tratamiento homeopático y fisioterapia una vez por semana.

15

En febrero de 2011, el paciente inició el tratamiento con cinco dosis de B, tres antes del desayuno y dos antes de la comida, durante tres meses. Después, el paciente tomó dos dosis de A y cinco dosis de B, dos dosis de A y dos dosis de B antes del desayuno, dos dosis de B antes de la comida y una dosis de B antes de la cena.

20

Después del tratamiento, el fisioterapeuta se dio cuenta de que el paciente desarrollaba fuerza en la extremidad inferior. El paciente mostró movimiento voluntario de los pies y los dedos y el paciente sentía sensibilidad profunda.

25

Después del tratamiento, la defecación era normal y no había flatulencia.

Ejemplo 8

Paciente: hombre, 55 años. Trastornos médicos: síndrome de cola de caballo que empezó por hernia de disco con lesión axonal bilateral extremadamente grave L5-S1. Sin signos de reinervación aparentes desde 2004.

30

Historia clínica: el paciente padece dolor lumbar continuado. En 2004 condujo a parálisis de la parte inferior del cuerpo. Se diagnosticó ciática. Después de tres días con dolor se diagnosticó hernia de disco. El paciente se sometió a cirugía en una clínica. Después de la operación, el paciente inició la rehabilitación. La rehabilitación se prolongó durante cuatro meses. Después de la rehabilitación, el paciente mostró movilidad en el pie izquierdo. El paciente se ponía de pie. El paciente experimentaba dolor lumbar intenso. El paciente perdió sensibilidad y movilidad en el pie derecho. Caminaba con dificultad.

35

En abril de 2011, el paciente inició el tratamiento con ocho dosis de B, cuatro antes del desayuno y cuatro antes de la comida, durante cinco meses.

40

Después de tres semanas, el paciente tenía más energía. Después de cuatro semanas, el paciente no sentía dolor lumbar. El paciente sentía el pie derecho y elevaba los dedos.

En agosto de 2011, se encontraron los primeros signos de reinervación en los músculos de las pantorrillas. La reinervación colateral del músculo tibial izquierdo interior aumentó progresivamente.

45

Ejemplo 9

Paciente: mujer, 20 años. Trastornos médicos: ataxia de Friedreich con varios síntomas, por ejemplo, debilidad muscular en los brazos y piernas, la paciente tenía dificultad para caminar y no podía caminar sola.

50

Historia clínica: la paciente se sometió a un tratamiento con células madre.

En mayo de 2011, la paciente comenzó el tratamiento con una dosis de B antes del desayuno. Durante tres meses, la dosis se aumentó hasta seis dosis de B, tres antes de la comida y tres antes de la cena.

55

El tratamiento restauró la vitalidad de la paciente. La paciente se volvió más resistente al esfuerzo físico. La paciente mejoró la sensibilidad en los pies. La paciente mejoró la coordinación de las extremidades inferiores.

60

Ejemplo 10

Paciente: hombre, 76 años. Trastornos médicos: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de grado IV, diabetes II, fibrilación auricular, trombosis venosa profunda de extremidades inferiores, hipoventilación, síndrome
5 respiratorio agudo severo.

Historia clínica: terapia con oxígeno y tratamiento permanente con antibióticos.

En 2005, el paciente sufrió enfisema pulmonar. El paciente tenía una historia de fumador. El paciente fumó hasta los
10 60 años. En 2009 el paciente sufrió taquicardia, dolor torácico. El paciente sufrió taquicardia supraventricular paroxística. Oxígeno domiciliario. En 2010, el paciente se trató para una flebitis bilateral con sintrom. Terapia con bifosfonato. Aplastamiento patológico en T7. El paciente sufría letargia y bradicardia con desvanecimiento.

En mayo de 2011, el paciente inició el tratamiento con tres dosis de B, dos antes del desayuno y una antes de la
15 comida. Un mes después, la dosis aumentó hasta seis dosis de B, dos antes del desayuno, dos antes de la comida y dos antes de la cena.

Después del tratamiento, el paciente se sintió mejor, el tratamiento restauró la vitalidad del paciente. El paciente mejoró el problema de gastritis. El paciente mejoró los síntomas de la EPOC. La crisis respiratoria recurrente
20 desapareció. No fue necesario el oxígeno domiciliario. Tres meses después de que el paciente iniciara el tratamiento, el paciente no necesitaba el oxígeno.

Ejemplo 11: Estudio de encefalopatía autoinmune experimental

25 La encefalopatía autoinmune experimental (EAE) es un modelo animal utilizado para el estudio de la esclerosis múltiple (EM). En este modelo de EAE, la activación del sistema inmune fue inducida por la inmunización con glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG). Unos 10 días después de la inmunización con MOG (fase de inicio), los animales comenzaron a sufrir de alteraciones motoras que aumentaron gradualmente llegando a su punto
30 máximo después de 20-21 días (fase de pico). En los días siguientes, los animales experimentaron una remisión hasta progresar a una fase crónica en el día 30. Algunos de los animales no llegaron a la fase crónica y murieron durante la fase pico.

El estudio doble ciego se llevó a cabo con 6 grupos experimentales de ratones hembras C57BL/6:

- 35 • Grupo A: animales control sin inducción de EAE, sin tratar (n = 4).
- Grupo B: animales control sin inducción de EAE tratados con placebo (muestra comparativa 6, huevo no fertilizado (6)) (n = 4).
- Grupo C: animales control sin inducción de EAE tratados con el preparado de huevo de la invención (extracto de yema (2)) (n = 4).
- 40 • Grupo D: animales con EAE inducida sin tratamiento (n = 10).
- Grupo E: animales con EAE inducida tratados con placebo (muestra comparativa 6, huevo no fertilizado (6) (n = 10).
- Grupo F: animales con EAE tratados con el preparado de huevo de la invención (extracto de yema (2)) (n = 10).

45 La inducción de EAE se realizó mediante inmunización subcutánea en la región trasera con una emulsión de MOG35-55 (péptido encefalitogénico de la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina) en adyuvante completo de Freund que contenía Mycobacterium tuberculosis inactivado. Además, los ratones recibieron una administración toxina pertussis inmediatamente y 48 horas después de la inmunización. Los diferentes tratamientos se
50 administraron diariamente, a la misma hora durante 43 días, a partir del día de la vacunación hasta el día del sacrificio. Se usó la administración oral. Los animales tuvieron acceso al tratamiento durante dos horas en una jaula aislada. En el caso de que el animal no hubiera tomado toda la dosis, ésta se administró mediante una jeringa. La dosis administrada fue de 0.5 mL por animal por día. Durante el estudio los animales fueron mantenidos bajo condiciones de temperatura y humedad controladas y tuvieron acceso a agua y alimentos ad libitum.

55 Diariamente se registró el peso y los síntomas clínicos de los animales. Los síntomas clínicos se evaluaron mediante la prueba de puntuación clínica siguiente: 0: sin síntomas clínicos, 0,5: pérdida parcial de tono de cola, 1: parálisis de la cola; 2: paraparesia del tren posterior; 3: parálisis completa de las extremidades traseras, 4: tetraparesia, y 5: tetraplejia.

60 Resultados

1) Los efectos de la administración del preparado de huevo de la invención (extracto de yema (2)) en animales control sin inducción de EAE (Grupo C) fueron comparables a los observados en los grupos de control A y B, sin cambios en el peso y síntomas clínicos.

2) La administración del preparado de huevo de la invención (extracto de yema (2)) en animales con EAE inducida (Grupo F) mostró efectos beneficiosos en comparación con los grupos D y E. En particular, la pérdida de peso se evitó en parte en los animales del Grupo F.

5 3) La administración del preparado de huevo de la invención (extracto de yema (2)) en animales con EAE inducida (Grupo F) también indujo cambios importantes en el curso clínico de la EAE con respecto a los grupos D y E. Así, los animales del Grupo F mostraron una menor gravedad general en el curso clínico de la enfermedad (FIG. 7). Se observaron diferencias en la fase de inicio, donde los animales del Grupo F mostraron un retraso en el día de la
10 aparición de los síntomas con respecto a los animales de los grupos D y E (FIG. 7A). Los valores de puntuación clínica más altos en la fase de pico para los animales del Grupo F (alrededor de 3) fueron inferiores a la de los animales de los grupos D y E (en algunos casos se llegó incluso a tetraparesia, puntuación 4) (FIG. 7B). Durante la fase crónica, los animales del Grupo F se cronificaron con unos valores de puntuación clínica más bajos, alrededor de 1.5. En contraste, los animales del Grupo D mostraron una mayor variabilidad, alcanzando distintos grados de
15 afectación clínica (FIG. 7C).

4) Por último, se observó una reducción significativa de la mortalidad en los animales del Grupo F en comparación con los animales del Grupo D. En particular, el 20% de los animales del Grupo F murió, mientras que el 45% de los animales del Grupo D murió.

20 Modelo de la regeneración neuronal

La axotomía es un modelo de lesión neuronal utilizada para el estudio de la regeneración neuronal. En este modelo, el nervio facial derecho fue seccionado (axotomía) a nivel del forame. La axotomía conduce a la degeneración
25 walleriana de todos los axones seccionados y la degeneración retrógrada en un número importante de las neuronas motoras ubicadas en el núcleo del tronco cerebral facial ipsilateral. Es conocido que sólo aquellas neuronas del núcleo facial que son capaces de regenerar sus axones son capaces de sobrevivir. El núcleo facial contralateral no lesionado puede ser utilizado como control.

30 El estudio se realizó con 5 grupos experimentales de ratones C57BL/6:

- Grupo A: animales control no sometidos a axotomía y sin tratar.
- Grupo B: animales control no sometido a axotomía tratados con placebo (muestra comparativa 6, huevo no fertilizado (6)) (n = 4).
- Grupo C: animales control no sometidos a axotomía tratados con el preparado de huevo de la invención (extracto
35 de yema (2)) (n = 4).
- Grupo D: animales axotomizados tratados con placebo (muestra comparativa 6, huevo no fertilizado (6)) (n = 8).
- Grupo E: animales axotomizados tratados con el preparado de huevo de la invención (extracto de yema (2)) (n = 10).

40 Los diferentes tratamientos se administraron diariamente a la misma hora desde el día de axotomía hasta el día del sacrificio. La dosis administrada fue de 0.5 mL por animal por día. Los animales tuvieron acceso al tratamiento durante dos horas en una jaula aislada. En el caso de que el animal no hubiera tomado toda la dosis, ésta se administró mediante una jeringa. Durante el estudio los animales fueron mantenidos bajo condiciones de temperatura y humedad controladas y tuvieron acceso a agua y alimentos ad libitum.

45 El análisis de la regeneración axonal se llevó a cabo mediante la cuantificación de las neuronas motoras del núcleo facial marcadas retrógradamente con Fluorogold. Este marcador retrógrado se inyectó por vía subcutánea a nivel de las vibrissas en ambos lados (ipsilateral y contralateral) a los 35 días de la axotomía. En este momento, las neuronas supervivientes fueron capaces de regenerar los axones hasta sus tejidos diana.

50 Los axones regenerados de las neuronas del núcleo facial que llegaron al territorio donde se inyectó el Fluorogold, lo incorporaron y lo transportaron retrógradamente hasta el soma neuronal, el cual emitió fluorescencia intensa en la longitud de onda apropiada (385 nm).

55 Después de 7 días adicionales de supervivencia, es decir, 42 días después de la axotomía, los animales de los diferentes grupos se anestesiaron, se sacrificaron por perfusión cardíaca con paraformaldehído al 4% en fosfato 0.1 M pH 7.4 y tampón y fueron convenientemente procesados para su examen histológico. Para este fin, cada uno de los cerebros después de ser conservado en 30% de sacarosa y congelado en isopentano se seccionó utilizando un criostato, y todos los cortes obtenidos, con un espesor de 30 micras, se recogieron en portaobjetos de vidrio
60 gelatinizados. Las fotografías de todas las secciones que contienen el núcleo facial ipsilateral y contralateral de cada animal fueron tomadas con un microscopio de epifluorescencia para su posterior cuantificación. El conteo de los perfiles neuronales fluorescentes (marcados con Fluorogold) se llevó a cabo sobre las fotografías obtenidas y, posteriormente, se aplicó la corrección de Abercrombie para evaluar estereológicamente el número real de neuronas

marcadas en cada núcleo facial. Los datos obtenidos fueron analizados estadísticamente mediante test de ANOVA y T de Student.

Resultados

- 5
- 1) No se observaron diferencias significativas en el número de neuronas marcadas con Fluorogold en animales tratados no sometidos a axotomía (Grupos B y C) (FIG.8A). Esto indica que el tratamiento con el preparado de huevo de la invención (Grupo C) en los 42 días de administración continua es seguro y no produce ningún tipo de neurodegeneración en el núcleo facial objeto de este estudio.
- 10
- 2) El número de neuronas marcadas con Fluorogold en animales axotomizados tratados (Grupos D y E) y en animales tratados no sometidos a axotomía (Grupos B y C) fue similar (FIG. 8B). Esto valida el lado contralateral de los grupos D y E como control en el estudio cuantitativo.
- 15
- 3) En los grupos D y E, la axotomía del nervio facial indujo la degeneración de un porcentaje significativo de las neuronas en el núcleo facial (FIG. 8C) que se tradujo en un menor número de neuronas marcadas con Fluorogold cuando se comparan los lados ipsilateral y contralateral. Sin embargo, el tratamiento con el preparado de huevo de la invención (muestra 2) (Grupo E) ejerció un efecto beneficioso en una proporción significativa de la población de animales axotomizados. Esto fue demostrado por un mayor grado inusual de regeneración, referido como el grado
- 20
- de regeneración axonal que es superior a 50% de un valor esperado promedio de la regeneración. En la FIG. 8C la línea horizontal por encima de 400 indica el grado de regeneración inusual. Aproximadamente el 38% de los animales del Grupo E y sólo el 14% de los animales del Grupo D mostró un número inusualmente alto de neuronas marcadas con Fluorogold.

25 REFERENCIAS CITADAS EN LA SOLICITUD

- L. Coussens et al. in "Inflammation and cancer", Nature 2002, vol. 420, pp. 860-867
- EP0904090
- CA2197050
- 30 - WO0191777
- WO2009115429

REIVINDICACIONES

1. Preparado de huevo que comprende una mezcla de yema y clara extraídas de un huevo fertilizado incubado durante un periodo comprendido entre 18 horas y 36 horas, en la que la mezcla de yema y clara está en una
5 proporción en la que la cantidad de clara está comprendida entre 2% y 40% en volumen con respecto al volumen de la yema.
2. Preparado de huevo según la reivindicación 1, donde la cantidad de clara está comprendida entre 5% y 30% en volumen con respecto al volumen de la yema.
- 10 3. Preparado de huevo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde la cantidad de clara es 10% en volumen con respecto al volumen de la yema.
4. Preparado de huevo según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la clara es clara fluida interna.
- 15 5. Preparado de huevo según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que además comprende clara fluida externa y/o clara densa, en una cantidad tal que la suma de clara fluida interna, clara fluida externa y clara densa en el preparado de es de hasta 99% en volumen con respecto a la suma de los volúmenes de yema y clara total.
- 20 6. Procedimiento para preparar el preparado de huevo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende:
(a) incubar un huevo fertilizado durante un periodo comprendido entre 18 horas y 36 horas; y opcionalmente refrigerar el huevo incubado obtenido;
(b) recoger una cantidad de yema y una cantidad de clara del huevo fertilizado incubado obtenido en la etapa
25 anterior, y mezclar la yema y la clara en una proporción en la que la cantidad de clara está comprendida entre 2% y 40% en volumen con respecto al volumen de la yema;
(c) homogeneizar la mezcla de yema y clara obtenida en la etapa b); y
(d) fijar las propiedades del preparado de huevo obtenido en la etapa c).
- 30 7. Procedimiento según la reivindicación 6, donde la etapa de inactivación comprende una etapa de congelación o una etapa de liofilización.
8. Alimento funcional o suplemento dietético que comprende un preparado de huevo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
- 35 9. Composición farmacéutica, veterinaria o cosmética, que comprende una cantidad efectiva de un preparado de huevo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, junto con uno o más excipientes o portadores farmacéuticos, veterinarios o cosméticos, respectivamente.
- 40 10. Preparado de huevo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para uso como agente analgésico para el tratamiento del dolor agudo o crónico en afecciones relacionadas con el dolor.
11. Preparado de huevo para uso según la reivindicación 10, donde la afección relacionada con el dolor es fibromialgia.
- 45 12. Preparado de huevo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para uso como agente regenerador para el tratamiento de afecciones degenerativas.
13. Preparado de huevo para uso según la reivindicación 12, donde la afección relacionada se selecciona del grupo
50 que consiste en psoriasis, esclerosis múltiple y ataxia de Friedreich.
14. Preparado de huevo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para uso como agente anti-inflamatorio para el tratamiento de afecciones inflamatorias.
- 55 15. Preparado de huevo para uso según la reivindicación 14, donde la afección es cáncer.
16. Uso cosmético del preparado de huevo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, como agente de cuidado de la piel, o como agente de cuidado del cabello o pelaje.

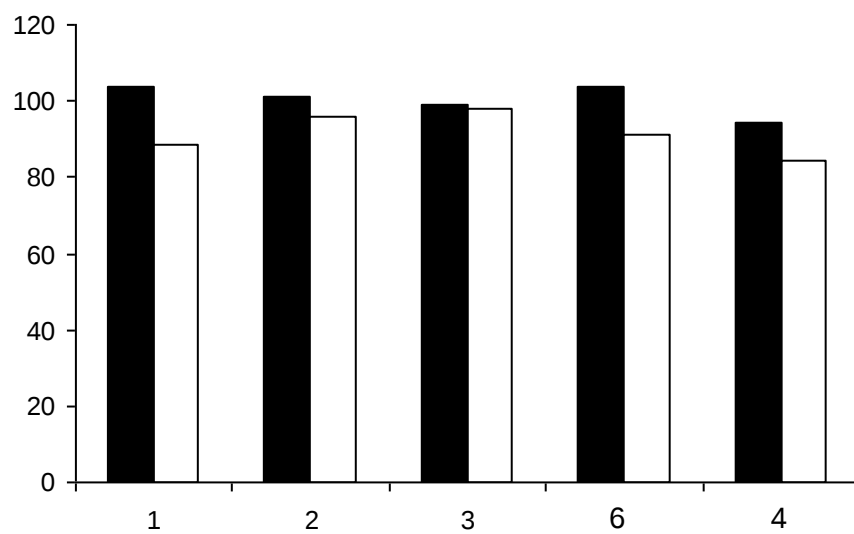


FIG. 1

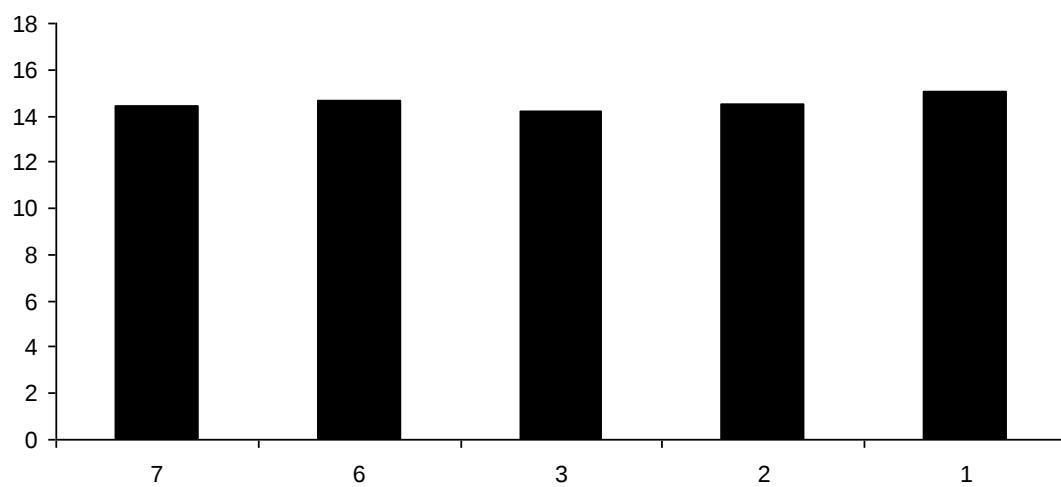


FIG. 2

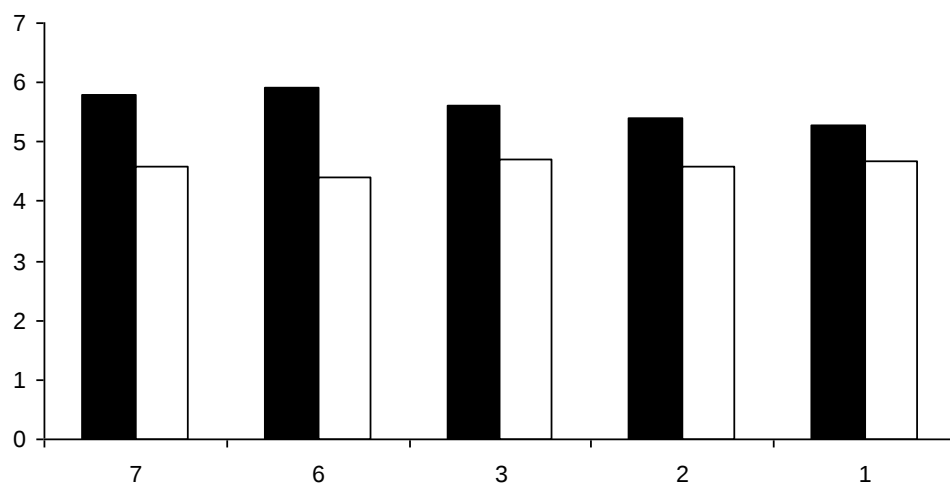


FIG. 3

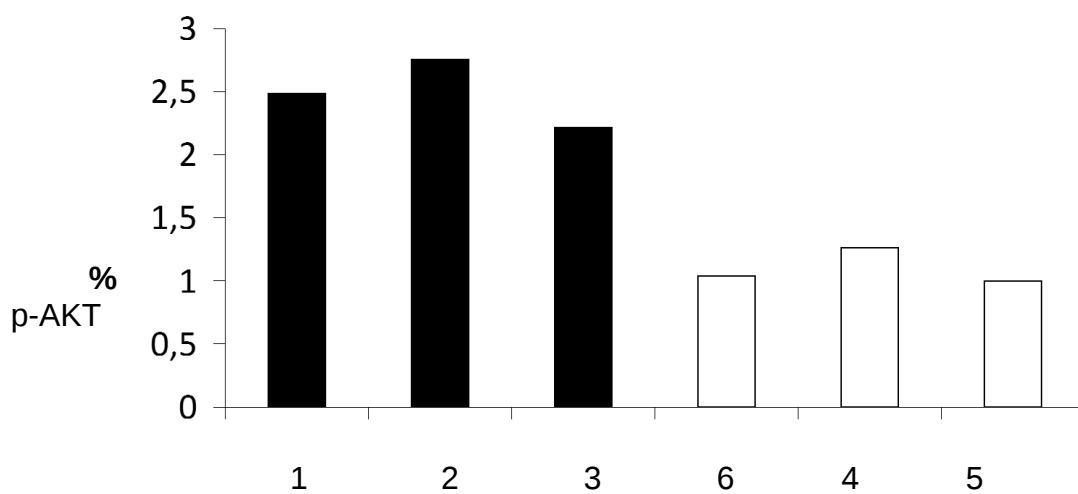


FIG. 4

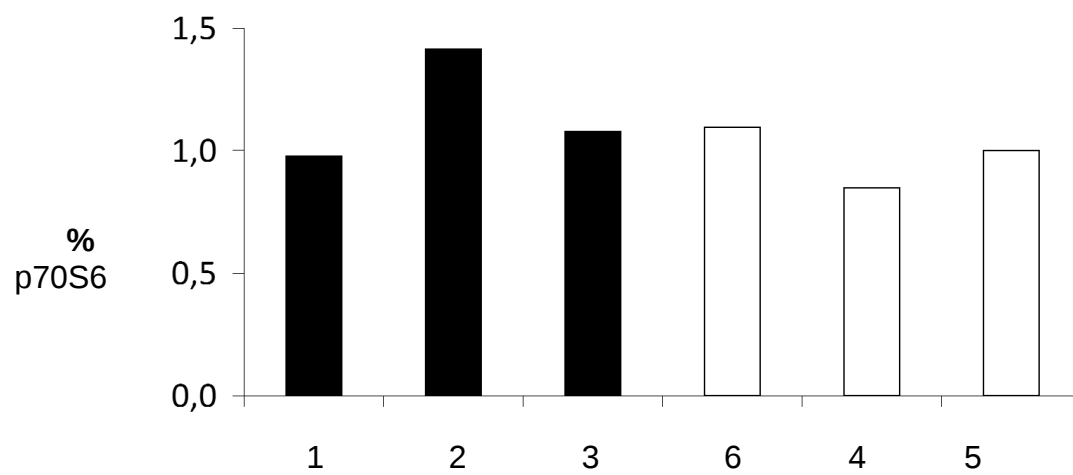


FIG.5

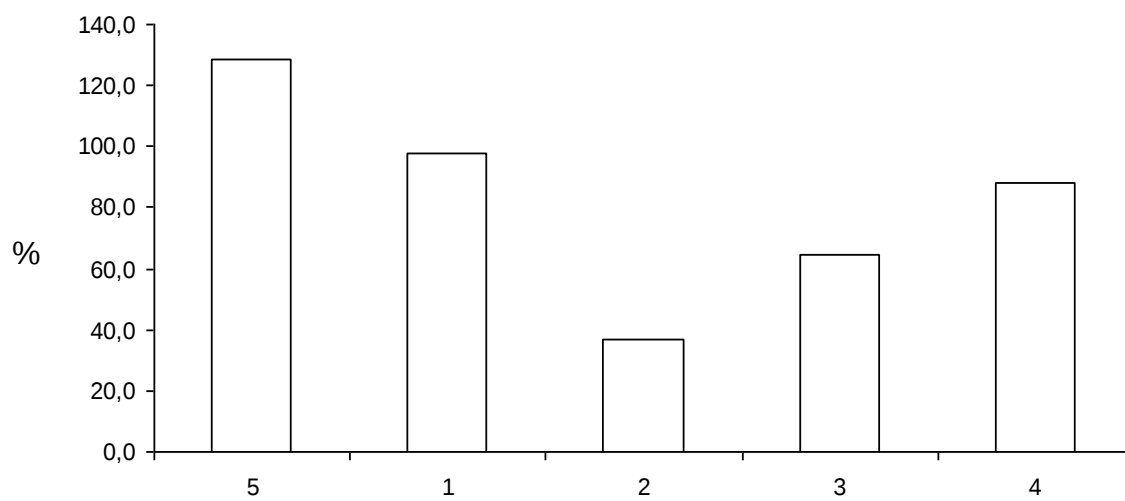


FIG.6

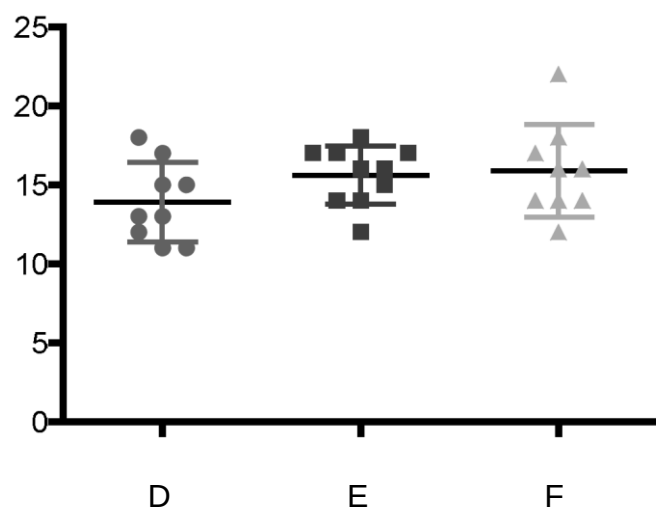


FIG. 7A

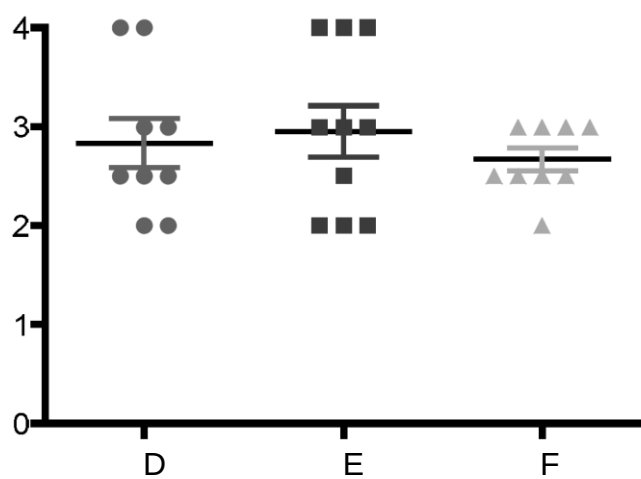


FIG. 7B

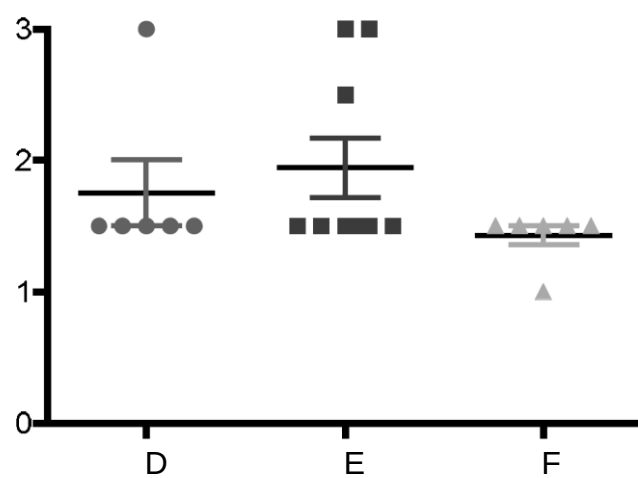


FIG. 7C

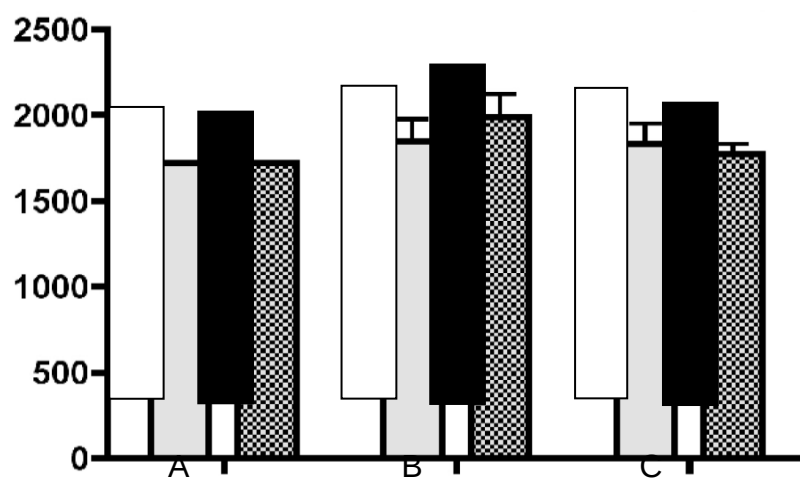


FIG. 8A

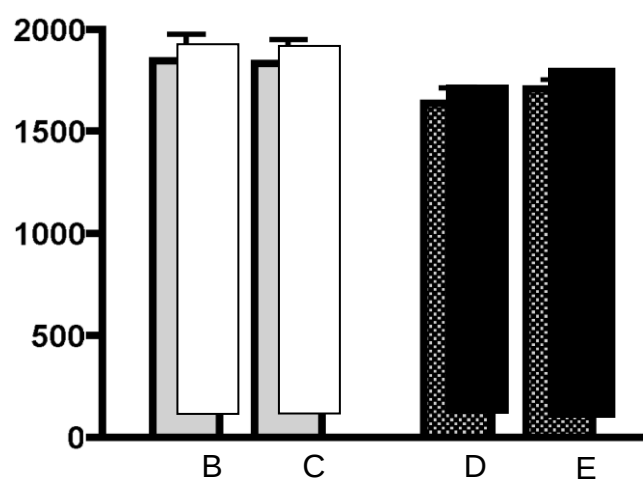


FIG. 8B

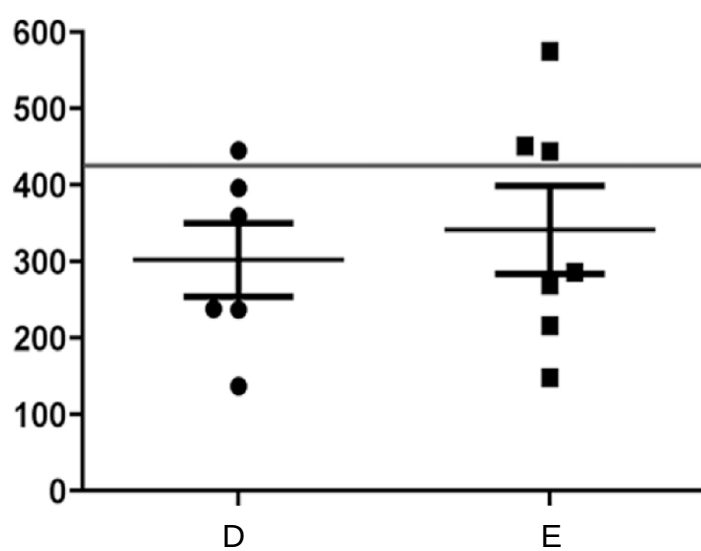


FIG. 8C

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- EP0904090 A [0008] [0158]
- CA2197050 [0009] [0158]
- WO0191777 A [0010] [0158]
- WO2009115429 [0011] [0158]

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- L. Coussens et al. in "Inflammation and cancer", Nature 2002, vol. 420, pp. 860-867