

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 523**

51 Int. Cl.:

A61K 38/01 (2006.01)

A61K 35/20 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2015 PCT/IB2015/051157**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15125067**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2015 E 15710916 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 3110430**

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

30 Prioridad:

24.02.2014 ES 201430248

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

06.03.2020

73 Titular/es:

**NTD LABS, S.L. (100.0%)
Ronda de Ponent, 247
08225 Terrassa, ES**

72 Inventor/es:

**ADELL WINKLER, PERE y
LOPEZ ZARCO, GUILLERMO**

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP**

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 746 523 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

Uso de un hidrolizado de caseína como agente antivírico

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a productos para el tratamiento y la prevención de enfermedades víricas provocadas por el papilomavirus humano.

10 **Antecedentes técnicos**

Entre los virus responsables de las numerosas y diversas enfermedades víricas, puede distinguirse un tipo de virus conocido como virus oportunistas, que se caracterizan por que, aunque pueden afectar a la población general, la incidencia de sus infecciones es particularmente alta en individuos con un sistema inmunitario alterado, por ejemplo, en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o en pacientes trasplantados, en los que sus efectos patológicos se manifiestan de una manera particularmente virulenta.

Entre los virus incluidos por lo general dentro del grupo de virus oportunistas se encuentran principalmente el herpesvirus y el papilomavirus 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, como se describe, por ejemplo, en las publicaciones Salavert et al. *Role of viral infections in immunosuppressed patients, Med. Intensiva*, 2011, 35 (2), págs. 117-125; y U. Banarjee, *Progress in diagnosis of opportunistic infections in HIV/AIDS, Indian J. Med. Res.*, 2005, 121, págs. 395-406.

Los herpesvirus pertenecen a la familia *Herpesviridae* y son virus de ADN. Están compuestos por una cadena de ADN rodeada por una cápside icosaédrica; ésta, a su vez, está rodeada por un tegumento y una membrana dispuesta como una envoltura.

Se han identificado ocho especies diferentes entre los herpesvirus: el virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1), de tipo 2 (VHS-2), el virus de la varicela zóster (VVZ), el virus de Epstein Barr (VEB), el citomegalovirus (CMVH) y el herpesvirus de tipo 6 (HVH-6), 7 (HVH-7) y 8 o el herpesvirus del sarcoma de Kaposi (HVH-8, HSVK).

Todos ellos comparten la característica común de que, después de la infección, pueden permanecer en un estado latente, alternando períodos latentes con períodos de reactivación durante toda la vida del individuo infectado. El período de latencia se caracteriza por una expresión mínima del gen vírico y la ausencia de síntesis de nuevos virus.

Por lo general, puede establecerse una distinción entre la infección primaria, referida a la primera infección del sujeto por el virus, que generalmente ocurre en la infancia o la adolescencia y que con frecuencia es asintomática, y las reactivaciones posteriores que conducen a lesiones recurrentes.

Las enfermedades provocadas por la infección por herpesvirus son diversas debido a la diversidad de los virus y también por que la mayoría de ellos pueden interactuar con el paciente infectado de más de una manera y provocar más de una patología.

De este modo, por ejemplo, el virus VVZ es el responsable de la varicela como infección primaria, mientras que la reactivación del virus latente en adultos conduce al herpes zóster. El herpes zóster afecta a los nervios periféricos y a la piel y puede mostrar complicaciones graves, especialmente en individuos con alteraciones en su sistema inmunitario.

El virus VEB es la causa de la mononucleosis infecciosa, en particular en adolescentes. La infección latente por VEB puede reactivarse, especialmente en pacientes VIH-positivos, dando como resultado la leucoplasia pilosa. Además, la infección por dicho virus puede conducir a lesiones malignas tales como el carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Burkitt, el linfoma de células B o el carcinoma oral.

La infección por citomegalovirus puede conducir a la enfermedad perinatal, infección aguda por CMVH, y al empeoramiento de infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos, por ejemplo, en pacientes trasplantados o infectados por VIH.

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

La infección por VHS-1 se asocia principalmente a la región orofacial, provocando infecciones de leves, tales como el herpes labial, a graves, tales como la encefalitis vírica. La lesión más común asociada al VHS-1 es el herpes labial, aunque también puede provocar otras patologías tales como, por ejemplo, la gingivoestomatitis herpética primaria, el herpes intraoral recurrente y el herpes simple ocular.

El VHS-2 provoca lesiones similares al herpes oral, pero que aparecen principalmente en la región genital (herpes genital), aunque también puede estar implicado en el herpes labial. El herpes genital se ha asociado a un mayor riesgo de transmisión del VIH y viceversa, debido a la presencia de úlceras genitales.

- 5 Excepcionalmente, la reactivación o infección primaria con el virus del herpes simple puede provocar otras enfermedades graves y de alta mortalidad, tales como neumonitis, hepatitis, traqueobronquitis o infección diseminada.

Por su parte, el papilomavirus humano (PVH) pertenece a la familia *Papillomaviridae* y también son virus de ADN que tienen un ADN bicatenario y se caracterizan por no estar envueltos.

- 10 Hasta la fecha, se han identificado más de 100 tipos diferentes de PVH, que pueden dividirse en cutáneos o mucosos, dependiendo de los tejidos susceptibles de infectarse, de manera que los PVH cutáneos infectan y se replican en el epitelio escamoso de la piel, provocando verrugas, mientras que los PVH mucosos infectan y se replican en las membranas mucosas, dando como resultado papilomas genitales, orales y conjuntivales, como se describe, por ejemplo, en Woon-Won et al., *Strategies against Human Papillomavirus infection and cervical cancer*, *J. Microbiol.*, 2004, 42 (4), págs. 255-266.

- 20 La infección por PVH con frecuencia es asintomática, por lo que se estima que en muchas personas infectadas con este virus la infección está en estado latente.

La infección por PVH puede provocar una amplia diversidad de afecciones clínicas, desde lesiones menores hasta algunos tipos de cáncer, especialmente cáncer de cuello uterino (o cáncer cervicouterino), vaginal, anal, vulvar, de pene u orofaríngeo.

- 25 Las infecciones benignas asociadas al PVH por lo general se reducen a verrugas, de los tipos plantar, común, plano o genital (condiloma).

- 30 El PVH se considera la enfermedad vírica de transmisión sexual más común en todo el mundo, por lo que se han identificado aproximadamente 30 tipos de transmisión sexual, que infectan principalmente el cuello uterino (o cerviz), la vagina, la vulva, el pene y el ano. Con frecuencia se clasifican desde "bajo riesgo", asociados a verrugas genitales, hasta "alto riesgo", asociado a lesiones cervicales intraepiteliales y cánceres del tracto genital inferior. Entre los PVH de alto riesgo, destacan cuatro tipos, que son los que se encuentran con mayor frecuencia en las células cancerosas del cuello uterino malignas, que se denominan de tipo 16, 18, 31 y 45. Se cree que el PVH está implicado en prácticamente todos los casos de cáncer de cuello uterino.

- 35 Con frecuencia, antes del desarrollo del cáncer de cuello uterino, aparecen lesiones premalignas o precancerosas, tales como la displasia cervicouterina de las células del cuello uterino, que pueden remitir espontáneamente, pero implican cierto riesgo de convertirse en lesiones cancerosas.

- 40 Entre las afecciones de las membranas mucosas, también pueden destacarse la papilomatosis respiratoria recurrente y la hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck), así como los papilomas o carcinomas de la conjuntiva.

- 45 La mayor o menor gravedad de las patologías derivadas de la infección por PVH se relaciona en gran medida con el nivel inmunitario de los pacientes infectados, por lo que se ha detectado un mayor riesgo de desarrollar neoplasias derivadas del PVH en pacientes infectados con el VIH o en pacientes trasplantados.

- 50 Otro virus oportunista es el denominado *Molluscum contagiosum* (VMC), un virus de ADN que pertenece a la familia *Poxviridae*, cuya infección provoca la enfermedad cutánea conocida como molusco contagioso, que provoca pápulas o nódulos.

- 55 El virus se transmite por contacto directo con lesiones o a través de objetos contaminados y también se transmite por contacto sexual. En pacientes con sistemas inmunitarios normales, las lesiones generalmente desaparecen espontáneamente después de un determinado período de tiempo, pero en individuos inmunocomprometidos, la infección por lo general muestra síntomas clínicos más graves y persistentes.

- Por su parte, el virus JC o el virus de John Cunningham (VJC) es un virus de ADN de la familia *Polyomaviridae*. Normalmente, la infección con este virus es asintomática y el virus permanece latente en individuos infectados.

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

- 65 El virus BK es otro virus oportunista de la misma familia, que tiene una notable similitud genética con el virus JC. Como aquel, la infección en la mayor parte de la población infectada es leve o asintomática, pero puede reactivarse en pacientes inmunocomprometidos, en particular en pacientes con trasplante renal, en los que puede conducir a determinadas enfermedades tales como la hematuria, la cistitis hemorrágica, la estenosis uretral y la nefritis intersticial.

Por último, dentro del grupo de virus oportunistas, vale la pena mencionar el virus de la hepatitis B (VHB), de la familia *Hepadnaviridae* y el virus de la hepatitis C (VHC), de la familia *Flaviviridae*.

5 La infección con el virus de la hepatitis B puede provocar molestias leves o ser asintomática. También puede provocar una inflamación crónica del hígado y, en ese caso, se conoce como hepatitis B crónica, que ocasionalmente puede progresar a cirrosis y puede aumentar la probabilidad de contraer carcinoma hepatocelular. La hepatitis B se transmite a través del contacto con sangre, semen u otros fluidos de una persona infectada.

10 Análogamente, la infección con el virus de la hepatitis C puede mostrar síntomas leves o ser asintomática, pero la infección crónica puede conducir a cicatrices en el hígado, cirrosis y ocasionalmente cáncer de hígado. El virus por lo general se transmite a través del contacto con sangre infectada.

15 En general, no existen tratamientos específicos completamente satisfactorios para los trastornos provocados por estos virus, por lo tanto, la terapia se basa en el uso de determinados productos antivíricos y, en algunos casos, en la vacunación, dependiendo del tipo de infección.

20 De este modo, por ejemplo, la terapia utilizada más ampliamente para tratar las infecciones por herpesvirus es el aciclovir, especialmente para el herpes genital, el herpes labial o el herpes zóster, y puede administrarse por vía tópica, por vía oral o por vía intravenosa, dependiendo del tipo y la gravedad de la patología. Otros antivíricos que también se usan como antiherpéticos son, por ejemplo, valaciclovir, famciclovir, penciclovir, ganciclovir, foscarnet y cidofovir, entre otros.

25 Estos fármacos no son en realidad una cura que elimine por completo la infección por herpesvirus del organismo, sino que se usan para mitigar los brotes de infección, para ayudar a reducir el dolor y hacer que los síntomas desaparezcan más rápido.

30 En cuanto al papilomavirus humano (PVH), actualmente no existe un tratamiento específico para las infecciones provocadas por este virus. Las principales estrategias terapéuticas se basan en la estimulación general del sistema inmunitario celular, evitando la replicación, la transcripción y la transformación del virus, y el uso de vacunas profilácticas y vacunas curativas.

35 En el caso de las verrugas provocadas por este virus, así como el molusco contagioso, el tratamiento se basa principalmente en métodos locales de extracción, por ejemplo, basados en cirugía, electrocauterización, criocirugía o terapia con láser, que sin embargo pueden conducir a la aparición de cicatrices y recurrencia. También se usan métodos químicos destructivos, por ejemplo, con ácido tricloroacético o bicloroacético, aunque dichos tratamientos provocan irritación y no son eficaces uniformemente. Los productos antivíricos tales como el cidofovir o los inmunomoduladores tales como el imiquimod también se usan por vía tópica, pero también pueden provocar irritación de la piel.

40 Para el tratamiento de las lesiones del cuello uterino asociadas al PVH, se han utilizado diferentes agentes antivíricos e inmunomoduladores, en particular cidofovir, podofilina y también interferones. En los últimos años, los esfuerzos se han centrado principalmente en el desarrollo de vacunas profilácticas para la prevención del cáncer de cuello uterino, como se describe en el artículo de Gersch et al., *New approaches to prophylactic human papillomavirus vaccines for cervical cancer prevention. Antivir. Ther.*, 2012, 17 (3), págs. 1-13. También existe una vacuna contra el virus de la hepatitis B (VHB).

50 Ninguno de los fármacos disponibles para el tratamiento de estas infecciones víricas ha demostrado ser completamente eficaz. Además, todos ellos tienen determinados efectos secundarios. Por ejemplo, los fármacos antivíricos tales como el aciclovir, administrados localmente, pueden provocar irritación y escozor, mientras que administrados por vía oral, ocasionalmente pueden conducir a trastornos gastrointestinales, dolor de cabeza y, con menos frecuencia, insuficiencia renal o neurotoxicidad.

55 Además, el uso continuo de fármacos antivíricos puede provocar resistencia y falta de eficacia a largo plazo. En este sentido, se han desvelado diferentes enfoques en la técnica anterior para el tratamiento de infecciones provocadas por virus oportunistas, incluyendo, por ejemplo, herpesvirus, con menos efectos secundarios usando terapias de origen natural basadas en la administración de determinados aminoácidos y/o péptidos.

60 De este modo, por ejemplo, en el artículo de 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, que ejerce un mecanismo antagonista sobre la arginina, que es un aminoácido necesario para la replicación del virus del herpes simple.

65 Además, en el capítulo del libro de H. Jensen, *Antimicrobial activity of lactoferrin and lactoferrin derived peptides*, en: *Dietary Protein Research Trends*, J. R. Ling, editor, Nova Science Publishers, Nueva York, 2007, capítulo 1, páginas 1-62, se desvela cómo la proteína lactoferrina presente en el suero de la leche, así como algunos péptidos específicos

derivados de la misma, tienen actividad antivírica contra, entre otros, los virus VHS-1 y VHS-2.

5 En la solicitud de patente alemana DE-A-3922453 se desvela un extracto preparado a partir de un hidrolizado de las proteínas del suero de la leche, que tiene propiedades antiherpéticas. Las proteínas a partir de las cuales se prepara el hidrolizado pueden ser lactalbúmina alfa, lactoferrina, lactoglobulina beta, lisozima o albúmina sérica, todas ellas presentes en el suero de la leche. En primer lugar, estas proteínas se hidrolizan con al menos una proteasa, por ejemplo, papaína, pancreatina o quimotripsina, y el residuo obtenido se extrae con un disolvente no polar tal como éter de petróleo, benceno o tolueno.

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

15 En el caso particular de las infecciones por el papilomavirus humano, actualmente existen pocos recursos terapéuticos disponibles para su tratamiento, aunque existen algunas publicaciones en el estado de la técnica en las que se propone que algunos agentes tienen actividad terapéutica específicamente para las infecciones por PVH.

20 De este modo, en el artículo de Mistry et al., *The anti-papillomavirus activity of human and bovine lactoferricin*, *Antiviral Res*, 2007, 75 (3), págs. 258-65, se desvela un estudio que muestra la actividad inhibidora contra la infección por virus HPV-5 y HPV-16 de algunos péptidos derivados de la proteína lactoferricina bovina y humana.

25 Asimismo, en la solicitud de patente internacional WO-A-00/01720 se describen composiciones para tratar infecciones por PVH, basadas en la administración de un péptido relativamente pequeño que es un peptidomimético de la proteína E2, una proteína reguladora de PVH crítica para la replicación del ADN y su expresión génica, de manera que estos peptidomiméticos actúan evitando la formación del complejo entre los factores E1 y E2, inhibiendo de este modo la replicación del ADN vírico y su proliferación.

30 Además, en la solicitud de patente internacional WO-A-2014/008248 se desvelan composiciones farmacéuticas a base de cloroquina, hidroxicloroquina y/o amodiaquina, para el tratamiento de infecciones asociadas al papilomavirus humano, especialmente para el tratamiento de verrugas de la piel o verrugas anogenitales, mediante administración tópica o transdérmica.

35 En vista de la alta incidencia de infecciones por virus oportunistas y los escasos recursos terapéuticos eficaces disponibles para combatirlos, y también de las consecuencias ocasionalmente graves que pueden resultar de dichas infecciones, sigue existiendo la necesidad de nuevos fármacos que sean eficaces para el tratamiento de las patologías asociadas a dichos virus y que también sean eficaces para prevenir las manifestaciones patológicas en individuos infectados. Dichos fármacos deben ser, al mismo tiempo, eficaces, prácticos y seguros, de manera que impliquen un riesgo mínimo de efectos secundarios.

40 **Objeto de la invención**

El objeto de la presente invención es el uso de un hidrolizado de caseína como antivírico contra el papilomavirus humano.

45 **Descripción detallada de la invención**

50 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 el tratamiento de infecciones provocadas por el papilomavirus humano, en el que el hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de péptidos que llevan una prolina carboxiterminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína utilizado para generar el hidrolizado.

55 Es decir, el objeto de la invención es un hidrolizado de caseína para su uso en la prevención y/o el tratamiento de infecciones provocadas por el papilomavirus humano, en el que el hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de péptidos que llevan una prolina carboxiterminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína utilizado para generar el hidrolizado.

60 Como ya se desveló en la solicitud de patente internacional PCT/IB2013/056775 presentada anteriormente por los mismos autores para herpesvirus, los autores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que el hidrolizado de caseína de la invención es extremadamente eficaz para conseguir la remisión rápida de los síntomas derivados de infecciones por papilomavirus humano, y también para prevenir o minimizar la aparición de nuevas manifestaciones de dichas infecciones en individuos portadores del virus.

Virus oportunistas

65 Los virus oportunistas se definen como aquellos que, aunque pueden afectar a la población general, se caracterizan

por que la incidencia de sus infecciones es particularmente alta en individuos inmunocomprometidos, en los que sus efectos sintomáticos se manifiestan de una manera particularmente virulenta.

5 Dentro del contexto de la presente divulgación, los siguientes virus se incluyen en la definición de virus oportunistas: herpesvirus, papilomavirus humano, el virus *Molluscum contagiosum*, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus JC y el virus BK.

De acuerdo con la presente invención, el virus oportunista es el papilomavirus humano.

10 Dentro del contexto de la presente invención, los individuos inmunocomprometidos se definen como personas cuyo sistema inmunitario está debilitado, es decir, tienen niveles anormalmente bajos de las células implicadas en el sistema inmunitario, en particular linfocitos T y/o linfocitos B, o no producen suficientes anticuerpos. En este sentido, las principales causas de inmunodeficiencia son, por ejemplo, la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el trasplante de órganos o la diabetes, entre otros.

15 Hidrolizado de caseína

El nombre caseína incluye un grupo de fosfoproteínas presentes en la leche, que representa aproximadamente un 3 % de la leche bovina. Los componentes principales de la caseína son las caseínas alfa, beta, gamma y kappa, entre las cuales la caseína beta es la fracción principal de la leche bovina.

La caseína utilizada como sustrato para la hidrólisis es preferentemente caseína de leche bovina, más preferentemente caseína beta de leche bovina.

25 El hidrolizado de caseína utilizado como antivírico de acuerdo con el uso de la presente invención, es un hidrolizado cuya composición se determina mediante el uso de una endoproteasa específica de prolina en la hidrólisis de la caseína, de manera que el hidrolizado tiene una composición caracterizada por un alto contenido de péptidos con una prolina en el extremo carboxiterminal.

30 En el uso de la invención, la fracción molar de los péptidos en dicho hidrolizado que lleva una prolina carboxiterminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína utilizado para generar hidrolizado.

35 Las características de este hidrolizado y de la endopeptidasa específica de prolina utilizada en su preparación se describen en la solicitud de patente internacional WO-A-02/45524. En ese documento también se desvela el método para determinar la fracción molar de los péptidos que llevan una prolina carboxiterminal, expresada en %, así como el método para determinar la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína utilizado para generar el hidrolizado.

40 En la presente solicitud de patente se desvela la preparación de hidrolizados de proteínas con una alta relación de restos de prolina en la posición carboxiterminal, en el contexto de la preparación de suplementos de proteínas dietéticos, especialmente para bebidas deportivas, con la ventaja de que dicha composición tiene un sabor mejorado, sin el sabor amargo característico que por lo general presentan muchos de estos hidrolizados.

45 Los autores de la presente invención han descubierto que, sorprendentemente, este hidrolizado de caseína presenta una excelente actividad terapéutica contra el papilomavirus humano.

50 Preferentemente, la fracción molar de los péptidos de este hidrolizado que lleva una prolina carboxiterminal, expresada en %, es al menos tres veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína utilizado para generar el hidrolizado.

Preferentemente, en el hidrolizado de caseína de acuerdo con el uso de la presente invención, la longitud promedio de los péptidos en el hidrolizado está comprendida entre 3 y 9 aminoácidos.

55 Preferentemente, la fracción molar de péptidos que llevan una prolina carboxiterminal en el hidrolizado de caseína es de al menos un 25 % y aún más preferentemente oscila entre el 30 % y el 70 %.

60 Dentro del contexto de la presente invención, cuando se analiza la fracción molar de péptidos, se entiende que los péptidos son aquellos cuya masa molecular oscila entre 400 y 2000 Dalton, que puede determinarse, por ejemplo, usando la cromatografía líquida/espectrometría de masas (CL/EM) descrita en la sección Materiales y métodos de la solicitud de patente internacional WO-A-02/45524 citada anteriormente.

65 En general, el hidrolizado de caseína de acuerdo con el uso de la presente invención es un hidrolizado en el que al menos el 50 % del sustrato de caseína se hidroliza. Preferentemente, al menos un 10 % del sustrato de caseína se convierte en péptidos con una masa molecular entre 400 y 2000 Dalton, más preferentemente, entre el 20 % y el 90 %, y aún más preferentemente entre el 30 % y el 80 % del sustrato de caseína se convierte en dichos péptidos.

En una realización preferida, el hidrolizado de caseína tiene 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 más asparagina, entre 160-180 de la suma de glutamina más 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 el que las cantidades se expresan en gramos de cada aminoácido por kilogramo de hidrolizado.

En una realización más preferida, el hidrolizado de caseína tiene 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 más asparagina, entre 166-176 de la suma de glutamina más 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 el que las cantidades se expresan en gramos de cada aminoácido por kilogramo de hidrolizado.

En una realización particularmente preferida, el hidrolizado de caseína tiene 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 más asparagina, 171 de la suma de glutamina más 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 el que las cantidades se expresan en gramos de cada aminoácido por kilogramo de hidrolizado.

Un hidrolizado de caseína de acuerdo con las características especificadas está disponible con la marca comercial PeptoPro® (DSM). De acuerdo con su hoja de datos, este producto tiene aplicaciones en alimentos y bebidas para enriquecer su contenido de proteínas.

Uso del hidrolizado de caseína

Se desvela en el presente documento que el hidrolizado de caseína de acuerdo con las características especificadas anteriormente muestra excelentes propiedades antivíricas, siendo eficaz para la prevención y/o el tratamiento de infecciones provocadas por virus oportunistas.

En un aspecto de la presente divulgación, el uso se refiere a la prevención y/o el tratamiento de infecciones provocadas por virus oportunistas seleccionados entre el grupo que consiste en el papilomavirus humano, el virus *Molluscum contagiosum*, el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus JC y el virus BK.

De acuerdo con la presente invención, el uso se refiere al tratamiento y/o la prevención de infecciones provocadas por el papilomavirus humano.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "tratamiento" se refiere a la administración del producto con un propósito curativo, una vez que se han observado algunos síntomas o manifestaciones externas de la infección, que serán diversos de acuerdo con el virus específico, su tipología y la naturaleza de la infección. Por ejemplo, en el caso de las infecciones por herpesvirus, las principales manifestaciones clínicas incluyen dolor, escozor, inflamación o picazón en el área afectada, así como la aparición de pústulas, vesículas, ampollas o erupción cutánea, por ejemplo, u otros síntomas o manifestaciones específicas. En el caso de infección con el papilomavirus humano, las principales manifestaciones clínicas se relacionan, por ejemplo, con la aparición de lesiones intraepiteliales del cuello uterino; con el papiloma, por ejemplo, el papiloma oral, de la laringe, nasal o conjuntival; y con las verrugas, ya sean verrugas plantares, verrugas comunes, verrugas planas o verrugas genitales (condiloma). En el caso de la infección por *Molluscum contagiosum*, la sintomatología consiste principalmente en bultos y nódulos cutáneos.

El propósito curativo de dicho tratamiento se entiende dirigido a la eliminación, el alivio, la mejora o la disminución de la gravedad de las manifestaciones externas de la infección. Habitualmente no es una cura estricta, que significa la erradicación del virus, puesto que principalmente los virus oportunistas, que se mencionan en el contexto de la presente invención, pueden permanecer en un estado latente asintomático en los individuos infectados a lo largo de sus vidas, alternando con períodos de reactivación. El propósito curativo, por tanto, se entiende referido tanto a la eliminación de la infección vírica como a la curación de los brotes de la enfermedad, con el fin de conseguir su remisión y el retorno de la infección a un estado latente asintomático.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "prevención" se refiere a la administración del producto cuando no hay síntomas o manifestaciones externas de la infección, pero se administra con un propósito profiláctico con la intención de prevenir o retrasar la aparición de nuevos brotes de la infección, es decir, mantener la infección en un estado latente asintomático, así como evitar que las personas susceptibles se infecten con el virus, especialmente las personas inmunocomprometidas.

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

5 En una realización preferida, el uso de acuerdo con la presente invención se refiere al tratamiento y/o la prevención de verrugas comunes, verrugas plantares, verrugas planas y/o verrugas genitales provocadas por el papilomavirus humano.

10 El aspecto de "prevención" es particularmente importante en las infecciones por papilomavirus humano, cuyas manifestaciones clínicas pueden ser benignas, pero que pueden conducir a enfermedades cancerosas graves, en particular cáncer de cuello uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva, cáncer de ano, cáncer de pene y cáncer orofaríngeo.

15 Como se desvela en el presente documento, también en el caso del virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, es deseable la prevención para mantener la infección en un estado asintomático y, de este modo, evitar la progresión de la enfermedad hacia el desarrollo de cirrosis y cáncer de hígado.

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

20 En una realización particularmente preferida, el uso de acuerdo con la presente invención se refiere a la prevención del cáncer de cuello uterino, el cáncer de vulva, el cáncer de vagina, el cáncer de ano, el cáncer de pene y/o el cáncer orofaríngeo, provocados por el papilomavirus humano.

25 Como el producto utilizado en la presente invención es completamente inofensivo, derivado de la hidrólisis de caseína de leche bovina y habitualmente utilizado como suplemento dietético, el uso de acuerdo con la presente invención tiene la ventaja de que es posible mantener un tratamiento preventivo prolongado, sin el riesgo de experimentar efectos secundarios indeseables, como sucede por lo general con otros tratamientos antivíricos, de manera que los pacientes que toman dosis preventivas pueden permanecer sin ningún brote de la enfermedad durante períodos muy largos, como se muestra en los ejemplos.

30 En una realización preferida, el uso de acuerdo con la presente invención se refiere a la administración del hidrolizado de caseína a individuos inmunocomprometidos. Este uso es de particular importancia dentro del propósito preventivo de la presente invención, puesto que permite prevenir las infecciones por papilomavirus humano o la manifestación clínica de una infección ya establecida por estos virus en personas especialmente susceptibles de desarrollar manifestaciones clínicas graves, tal como individuos con el sistema inmunitario alterado.

40 De este modo, en el Ejemplo 8 se muestra el caso de pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que, después de ser tratados con el hidrolizado de caseína de acuerdo con la invención, no mostraron infecciones víricas.

En una realización preferida, el uso del hidrolizado de caseína de acuerdo con la presente invención se caracteriza por que el hidrolizado se administra por vía oral.

45 En una realización más preferida, el hidrolizado de caseína se administra de acuerdo con una dosis oral diaria comprendida entre 4 y 40 g. En una realización aún más preferida, se usa una dosis oral unitaria comprendida entre 4 y 8 g del hidrolizado de caseína y más preferentemente comprendida entre 5,5 y 6,5 g, que se administra de 1 a 5 veces al día y, más preferentemente, de 1 a 3 veces al día.

50 El hidrolizado de caseína también puede usarse de forma preventiva antes de que aparezcan los síntomas o después de su remisión tomando una dosis oral unitaria diaria comprendida entre 4 y 8 g durante un período de 12 a 24 meses.

En otra realización preferida, el uso del hidrolizado de caseína de acuerdo con la presente invención se caracteriza por que el hidrolizado se administra por vía tópica, de manera que se aplica localmente en el área afectada por la lesión.

55 En los Ejemplos 3, 4 y 5 se muestran algunos ensayos de eficacia realizados con el hidrolizado de caseína en infecciones por herpesvirus. En esos ejemplos, el hidrolizado de caseína se administró a pacientes que padecían diversos tipos de herpes y en todos ellos se observó una gran eficacia en el alivio de los síntomas (tratamiento) así como en la desaparición o disminución de las fases de reactivación (prevención).

60 Generalmente en un período de una semana, los síntomas del herpes remiten por completo. En el caso del herpes labial, por lo general, preferentemente en 2 a 3 días y en el caso del herpes genital y el herpes zóster preferentemente en 4 a 6 días.

65 En los Ejemplos 6, 7 y 9, se muestran algunos casos en los que el hidrolizado de caseína de acuerdo con el uso de la presente invención fue eficaz para el tratamiento de diversas lesiones asociadas al papilomavirus humano, así como

para prevenir síntomas clínicos en individuos infectados con el virus, consiguiendo su remisión a un estado latente asintomático.

Preparaciones con el hidrolizado de caseína

5 El hidrolizado de caseína de acuerdo con el uso de la presente invención normalmente viene en forma sólida en polvo y puede administrarse ya sea directamente o en combinación con al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable, en forma de una composición farmacéutica.

10 También es 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 el tratamiento de infecciones provocadas por el papilomavirus humano, caracterizado por que el hidrolizado de caseína se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de este hidrolizado y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que este hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de péptidos
15 que llevan una prolina carboxiterminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína utilizado para generar el hidrolizado.

20 Es decir, es también parte del objeto de la invención, un hidrolizado de caseína para su uso en la prevención y/o el tratamiento de infecciones provocadas por el papilomavirus humano, caracterizado por que el hidrolizado se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende este hidrolizado de caseína y en al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que este hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de péptidos que llevan una prolina carboxiterminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína utilizado para generar el hidrolizado.

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

30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso de acuerdo con la presente invención son todas aquellas apropiadas para ser administradas ya sea por vía oral o por vía tópica.

35 En una realización de la invención, la composición farmacéutica es una composición adecuada para la administración oral. Cualquier forma farmacéutica adecuada para la administración oral se incluye dentro del uso de acuerdo con el objeto de la presente invención, preferentemente composiciones sólidas en forma de polvo o granulado o bien en forma líquida, en solución, suspensión o jarabe, por ejemplo.

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

40 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 se incluye dentro del uso de acuerdo con el objeto de la presente invención, ya sea en forma sólida, líquida o semisólida. Las composiciones sólidas para la administración tópica generalmente están en forma de polvo y pueden incluir un vehículo adecuado, tal como talco, sílice o celulosa microcristalina, entre otros. Las composiciones líquidas adecuadas para la administración tópica
45 pueden prepararse disolviendo o dispersando el hidrolizado de caseína en un vehículo adecuado tal como, por ejemplo, agua, alcoholes, glicoles o mezclas de los mismos y son, por ejemplo, lociones, linimentos o tinturas; o bien esta composición líquida puede usarse para impregnar un soporte en forma de apósito o vendaje que se aplica al área afectada; o, como alternativa, la composición líquida puede pulverizarse sobre el área afectada usando pulverizadores de bomba o aerosoles. Otras formas de administración tópica son composiciones semisólidas tales como cremas,
50 geles, pomadas o pastas.

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

55 Los excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para preparar composiciones farmacéuticas en forma sólida son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, diluyentes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de calcio, fosfato de calcio, cloruro de sodio, celulosa microcristalina o en polvo, acetato de celulosa, etilcelulosa, dextratos, dextrinas, dextrosa, lactosa, lactitol, fructosa, sorbitol, sacarosa, maltodextrinas, maltosa, palmitoestearato de glicerilo, caolín, polimetacrilatos, almidón pregelatinizado o almidón, entre otros, y mezclas de los mismos; lubricantes, tales como estearato de calcio,
60 estearato de magnesio, talco, ácido esteárico, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearil fumarato de sodio o aceite de ricino hidrogenado, entre otros, y mezclas de los mismos; disgregantes tales como ácido algínico, croscarmelosa de sodio, crosppovidona, glicolato de almidón de sodio, almidón, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes aglutinantes tales como carboximetilcelulosa de sodio, ftalato de acetato de celulosa, dextratos, dextrina, etilcelulosa, goma guar,
65 maltodextrina, metilcelulosa, celulosa microcristalina, povidona, almidón pregelatinizado, ácido esteárico o sacarosa,

entre otros, y mezclas de los mismos; agentes antiaglomerantes tales como fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, sílice coloidal, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio o talco, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes espesantes tales como sílice coloidal, dextrina, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hipromelosa, polietilenglicol, trehalosa, goma de xantano, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes de suspensión
 5 tales como goma de xantano, goma guar, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio o de calcio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilalginato, celulosa microcristalina o en polvo, sílice coloidal anhidra, dextrinas, gelatinas, caolín, silicato de aluminio y magnesio, maltitol, povidona, ésteres de sorbitano o tragacanto, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes estabilizantes tales como goma guar, goma de xantano, ácido algínico, ácido ascórbico, estearato de calcio, carboximetilcelulosa de sodio,
 10 carboximetilcelulosa de calcio, etilcelulosa, lecitina, monoetanolamina, cloruro de potasio, povidona, sorbitol o xilitol, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes aromatizantes tales como maltol, vainillina, etil vainillina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etil maltol, ácido tartárico, menta, aromas de frutas artificiales o naturales, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes edulcorantes tales como sorbitol, maltitol, manitol, dextrosa, maltosa, xilitol, sacarina, sacarosa, sucralosa, aspartamo, acesulfamo de potasio o trehalosa, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes
 15 colorantes tales como curcumina, lactoflavina, óxidos de hierro (rojo, amarillo o negro), caramelo, fosfato de lactoflavina, rojo de cochinilla, dióxido de titanio o carotenos, entre otros, y mezclas de los mismos; o mezclas de los mismos.

Algunos de los excipientes y vehículos adecuados para usarse en las formulaciones líquidas, en forma de soluciones o suspensiones son, por ejemplo, disolventes tales como agua, alcohol, aceite de almendras, aceite de ricino, glicerina, entre otros; agentes tamponantes tales como dietanolamina, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, citrato de potasio, bicarbonato de sodio, dihidrato de citrato de sodio, entre otros, y mezclas de los mismos; modificadores de la viscosidad tales como ácido algínico, bentonita, carbómeros, carragenano, gelatina, glicerina, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, maltodextrina, alcohol polivinílico, alginato de sodio,
 25 tragacanto, goma arábiga o goma de xantano, entre otros y mezclas de los mismos; agentes emulsionantes tales como estearato de calcio, alcohol cetílico, palmitostearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo, lecitina, ácido oleico, poloxámeros, laurilsulfato de sodio, ésteres de sorbitano, derivados de aceite de ricino polioxietileno o cera emulsionante, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes de suspensión tales como goma de xantano, goma guar, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio o de calcio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilalginato, celulosa microcristalina o en polvo, sílice coloidal anhidra, dextrinas, gelatinas, caolín, silicato de aluminio y magnesio, maltitol, povidona, ésteres de sorbitano o tragacanto, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes floculantes tales como acetato de sodio, fosfato de sodio, citrato de sodio, laurilsulfato de sodio, almidón, alginatos, tragacanto o carbómeros, entre otros, y mezclas de los
 30 mismos; agentes humectantes como cloruro de benzalconio, docusato de sodio, laurilsulfato de sodio, ésteres de sorbitano, estearatos de polioxietileno o ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano, entre otros, y mezclas de los mismos; conservantes tales como cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, bronopol, parabenos, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico o timerosal, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes aromatizantes como maltol, vainillina, etil vainillina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etil maltol, ácido tartárico, menta, aromas de frutas artificiales o naturales, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes edulcorantes tales como sorbitol, maltitol, manitol, dextrosa, maltosa, xilitol, sacarina, sacarosa, sucralosa, aspartamo, acesulfamo de potasio o trehalosa, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes colorantes tales como curcumina, lactoflavina, óxidos de hierro (rojo, amarillo o negro), caramelo, fosfato de lactoflavina, rojo de cochinilla, dióxido de titanio o carotenos, entre otros, y mezclas de los mismos; o mezclas de los mismos.

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

Los excipientes adecuados que se han de usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son bien conocidos por los expertos en tecnología farmacéutica y se describen, por ejemplo, en el libro de R.C. Rowe, P.J. Sheskey y P.J. Weller, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, cuarta edición, Pharmaceutical Press, 2003.

En una realización preferida, la composición farmacéutica está en forma de polvo o granulado para su uso oral. El polvo por lo general se prepara mezclando el hidrolizado de caseína en forma de polvo con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El granulado consiste en partículas de polvo que se han agregado para formar partículas más grandes y se prepara de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como granulación en seco o granulación en húmedo.

Las composiciones en forma de polvo o granulado por lo general se toman después de la disolución o dispersión en agua u otro líquido.

En una realización de la invención, la composición de polvo o granulado se presenta en un recipiente a granel como, por ejemplo, en un recipiente de vidrio con una abertura amplia, de manera que la dosis requerida para cada administración se tome según sea necesario, preferentemente con la ayuda de un dispositivo de medición o dosificación para medir la dosis que se ha de administrar.

En otra realización de la invención, la composición de polvo o granulado se presenta en forma de sobres monodosis, que contienen la dosis unitaria adecuada para la administración oral. Esos sobres pueden estar hechos de papel o de laminados de aluminio o plástico. Preferentemente, la dosis unitaria oral comprende entre 4 y 8 g del hidrolizado de caseína, más preferentemente entre 5 y 7 g y aún más preferentemente aproximadamente 6 g del hidrolizado.

En una realización particularmente preferida de la invención, la composición para el uso oral está en forma de polvo. Más preferentemente, la composición en forma de polvo comprende el hidrolizado de caseína y un excipiente farmacéuticamente aceptable que se selecciona entre edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes colorantes o mezclas de los mismos.

Preferentemente, la composición en forma de polvo contiene una cantidad del hidrolizado de caseína comprendida entre el 70 % y el 99 % y, más preferentemente, comprendida entre el 80 % y el 95 %, expresada como relación de peso con respecto al peso total de la composición.

En otra realización preferida de la invención, la composición farmacéutica de acuerdo con el uso de la presente invención es una composición para la administración tópica, preferentemente en forma de crema, gel, pomada o pasta. Preferentemente, esta composición para la administración tópica comprende una cantidad del hidrolizado de caseína comprendido entre el 5 % y el 25 % y, más preferentemente, comprendida entre el 7 % y el 15 %.

Las cremas, como es bien sabido por los expertos en tecnología farmacéutica, son emulsiones semisólidas, que pueden ser del tipo de aceite en agua (o/w) o del tipo agua en aceite (w/o), formuladas a partir de una fase oleosa, una fase acuosa y un agente emulsionante. La fase oleosa consiste en un vehículo que puede ser, por ejemplo, parafina líquida o un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de ricino, aceite de almendras, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón o aceite de maíz.

Los geles se obtienen a partir de un líquido que se gelifica mediante la adición de un agente reológico o un agente gelificante. Algunos de los agentes gelificantes adecuados para usarse en la presente invención son, por ejemplo, carragenano, goma guar, goma tragacanto, goma garrofín, pectina, agar, ácido alginico, carbómeros, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol, entre otros.

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

Las pastas se preparan de manera análoga a las pomadas y muestran una consistencia más sólida puesto que contienen mayores cantidades de sólidos insolubles.

A continuación, se proporcionan algunos ejemplos con el fin de ilustrar la invención.

Ejemplos

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

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

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

55 Todos los ingredientes se mezclaron minuciosamente hasta obtener una mezcla homogénea y la mezcla se introdujo en un sobre monodosis.

Cada sobre monodosis contenía 6 g de hidrolizado de caseína.

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

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

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

5 La composición se preparó siguiendo procedimientos que son bien conocidos por los expertos en la materia.

Ejemplo 3.- Estudio de eficacia en herpes labial

10 Se sometió a ensayo la eficacia del hidrolizado de caseína administrado por vía oral para el tratamiento y la prevención del herpes labial.

15 Se trataron 12 pacientes que padecían herpes labial (7 hombres y 5 mujeres), cuyas edades comprendían entre 17 y 56 años. Este grupo de pacientes presentaba periódicamente brotes de la enfermedad, con una frecuencia que oscilaba entre 3 y 12 por año, con un promedio de 7,2 brotes por año para este grupo. Durante el tratamiento, se administraron a diario 2 sobres monodosis del producto en polvo preparado en el Ejemplo 1, que contenían 6 g del hidrolizado de proteínas en cada sobre.

20 En todos los casos, el producto fue eficaz para el tratamiento del herpes labial, de manera que después de 2 a 3 días de tratamiento, se consiguió la remisión completa de los síntomas para todos los pacientes.

25 Una vez que los síntomas desaparecieron, 8 de estos pacientes continuaron tomando un sobre monodosis del producto a diario, como pauta de dosificación de mantenimiento para prevenir la aparición de nuevos brotes de la infección, durante un período de tiempo comprendido entre 13 y 24 meses, dependiendo del caso. En todos los casos se logró evitar la aparición de nuevos brotes de herpes labial, durante la pauta de dosificación de mantenimiento.

Ejemplo 4.- Estudio de eficacia en herpes genital

30 En este ejemplo, se sometió a ensayo la eficacia del hidrolizado de caseína administrado por vía oral para el tratamiento y la prevención del herpes genital.

35 Se trataron 6 pacientes que padecían herpes genital (3 hombres y 3 mujeres), cuyas edades comprendían entre 19 y 42 años. Durante el tratamiento, se administraron 3 sobres del producto en polvo preparado en el Ejemplo 1 a diario, que contenían 6 g del hidrolizado de proteínas en cada sobre. En todos los casos, se consiguió la cura completa de los síntomas del herpes genital después de 4 a 6 días de tratamiento.

40 Después de la remisión de los síntomas, los pacientes continuaron tomando 1 sobre monodosis del producto a diario durante 12 y 18 meses y con esta dosis no se observaron nuevos brotes de la enfermedad. Por tanto, el producto también fue eficaz para la prevención de nuevos episodios de herpes genital.

Ejemplo 5.- Estudio de eficacia en herpes zóster

45 La eficacia del hidrolizado de caseína administrado por vía oral se sometió a ensayo para el tratamiento y la prevención del herpes zóster. En este estudio también se emplearon los sobres monodosis del producto en polvo preparado en el Ejemplo 1.

Se trataron 5 pacientes que padecían herpes zóster (2 hombres y 3 mujeres), cuyas edades comprendían entre 39 y 80 años y presentaban afectación en la espalda o en el abdomen, o en las piernas y el abdomen.

50 La administración de 4 sobres del producto a diario permitió la curación de los síntomas después de 4 o 5 días de tratamiento, para todos los pacientes del estudio.

55 Los pacientes continuaron entre 12 y 18 meses en una pauta de dosificación preventiva, con un sobre del producto a diario, por lo que se observó una disminución en el número de recurrencias de herpes zóster, así como una disminución en su virulencia, para todos los pacientes del estudio.

Ejemplo 6.- Estudio de eficacia preventiva en pacientes infectados con papilomavirus humano

La eficacia del hidrolizado de caseína administrado por vía oral se sometió a ensayo para la prevención de la aparición de síntomas clínicos en dos pacientes diagnosticados como portadores de papilomavirus humano (PVH), una mujer de 38 años y un hombre de 35 años.

5 En ambos casos, a partir de la detección de la infección, se sometieron a un protocolo preventivo, en el que se les proporcionó un sobre diario del producto en polvo preparado en el Ejemplo 1 que contenía 6 g de hidrolizado de caseína en cada sobre. Después de cuatro semanas de dicho tratamiento, no se detectaron signos clínicos y, en particular, la mujer no había desarrollado ninguna evolución de displasia cervicouterina, y tampoco se observaron
10 síntomas de brote de evolución vírica en el hombre.

Ejemplo 7.- Estudio de eficacia terapéutica y preventiva en lesiones genitales por papilomavirus humano.

15 La eficacia del hidrolizado de caseína oral se sometió a ensayo en el tratamiento y la prevención del condiloma (verrugas genitales) provocado por el PVH.

20 Se trataron 4 pacientes varones de 25 a 35 años con brotes activos de PVH que presentaban condilomas con un sobre monodosis diario que contenía 6 g de hidrolizado de proteínas, de acuerdo con la preparación descrita en el Ejemplo 1, durante 15 días y después de este período, los condilomas habían revertido en todos los casos.

Los cuatro pacientes continuaron tomando el producto en una pauta profiláctica, de acuerdo con una dosis de un sobre por semana. Después de dos meses en tratamiento preventivo, no se observó reaparición de las lesiones en ninguno de los casos.

25 **Ejemplo 8.- Estudio de eficacia en la prevención de infecciones víricas oportunistas en pacientes VIH-positivos**

Después de la ingestión de un sobre diario durante 4 meses, 5 pacientes diagnosticados como VIH-positivos en diferentes etapas de evolución mostraron ausencia de infecciones víricas de acuerdo con los resultados analíticos y la observación clínica.

30 **Ejemplo 9.- Estudio de eficacia terapéutica contra lesiones bucales por papilomavirus humano**

35 Un paciente varón VIH positivo de 33 años que tenía úlceras bucales debido al papilomavirus humano se trató con un sobre diario de hidrolizado de caseína preparado en el Ejemplo 1 durante 3 meses, después de lo cual se observó una remisión completa de las lesiones, mientras que ya era notable una mejora visible después de los primeros 15 días.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un hidrolizado de caseína para su uso en la prevención y/o el tratamiento de infecciones provocadas por el papilomavirus humano, en el que el hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de péptidos que llevan una prolina carboxiterminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína utilizado para generar el hidrolizado.
- 10 2. Hidrolizado de caseína para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la longitud promedio de los péptidos en el hidrolizado de caseína está comprendida entre 3 y 9 aminoácidos.
3. Hidrolizado de caseína para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la fracción molar de péptidos que llevan una prolina carboxiterminal en el hidrolizado de caseína es de al menos el 25 %.
- 15 4. Hidrolizado de caseína para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** el hidrolizado de caseína tiene 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 más asparagina, entre 160-180 de la suma de glutamina más 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 el que las cantidades se expresan en gramos de cada aminoácido por kilogramo de hidrolizado.
- 20 5. Hidrolizado de caseína para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** se relaciona con el tratamiento y/o la prevención de verrugas comunes, verrugas plantares, verrugas planas y/o verrugas genitales.
- 25 6. Hidrolizado de caseína para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** se refiere a la prevención del cáncer de cuello uterino, el cáncer de vulva, el cáncer de vagina, el cáncer de ano, el cáncer de pene y/o el cáncer de orofaringe.
- 30 7. Hidrolizado de caseína para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** el medicamento se administra a individuos inmunocomprometidos.
- 35 8. Hidrolizado de caseína para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el hidrolizado de caseína se administra por vía oral.
9. Hidrolizado de caseína para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** el hidrolizado de caseína se administra de acuerdo con una dosis diaria comprendida entre 4 y 40 g.
- 40 10. Hidrolizado de caseína para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el hidrolizado se administra por vía tópica.
- 45 11. Hidrolizado de caseína para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el hidrolizado de caseína se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz del hidrolizado y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 50 12. Hidrolizado de caseína para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado por que** la composición farmacéutica es una composición adecuada para la administración oral, preferentemente en forma de polvo o granulado.
13. Hidrolizado de caseína para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado por que** la composición farmacéutica es una composición adecuada para la administración tópica, preferentemente en forma de crema, gel, pomada o pasta.