

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de publicación internacional
WO 2021/209652 A1

(43) Fecha de publicación internacional
21 de octubre de 2021 (21.10.2021) **WIPO | PCT**

- (51) Clasificación internacional de patentes:
C07K 14/79 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2020/070245
- (22) Fecha de presentación internacional:
16 de abril de 2020 (16.04.2020)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (71) Solicitante: **DERMOPARTNERS,S.L.** [ES/ES]; Massamagrell, nº 3, 46138 Rafelbunyol - Valencia (ES).
- (72) Inventor: **SERRANO SANMIGUEL, Gabriel**; Massamagrell, nº 3, 46138 Rafelbunyol - Valencia (ES).
- (74) Mandatario: **DIEGUEZ GARBAYO, Pedro**; c/ Orense 10, 12-D, 28020 Madrid (ES).
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,

KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

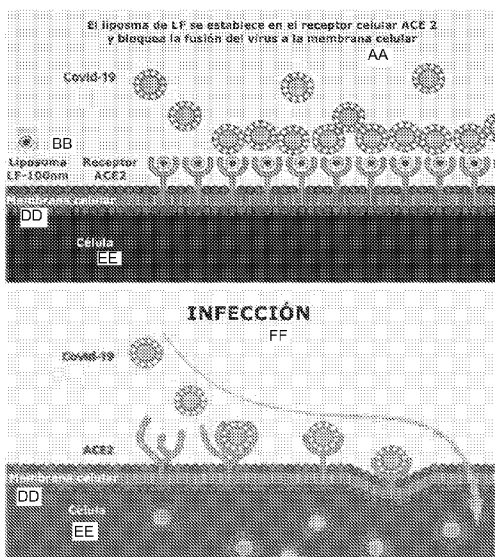
(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: NEW COMPOSITION FOR USE TO TREAT AND PREVENT INFECTIONS BY COVID-19 AND OTHER CORONAVIRUSES

(54) Título: NUEVA COMPOSICIÓN PARA SER USADA EN EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES POR COVID-19 Y OTROS CORONAVIRUS

Figura 1



AA The liposome containing LF is established in the cell receptor ACE 2 and prevents the virus from fusing to the cell membrane
BB Liposome
DD Cell membrane
EE Cell
FF INFECTION

(57) Abstract: Disclosed is a new composition for use to treat and prevent infections by COVID-19 and other coronaviruses, which consists of a food supplement that includes liposome-encapsulated lactoferrin as an essential active ingredient, and other secondary active ingredients, such as a zinc salt and vitamin C, also liposome-encapsulated. Also disclosed is the use of this composition to treat people infected with severe or mild COVID-19 and to prevent infection in non-infected people.

(57) Resumen: Nueva composición para ser usada en el tratamiento y la prevención de infecciones por COVID-19 y otros coronavirus que consiste en un complemento alimenticio que incluye como principio activo esencial lactoferrina encapsulada en liposomas además de otros principios activos secundarios como una sal de zinc y vitamina C, también encapsulados en liposomas, y el uso de esta composición para el tratamiento de personas infectadas con el COVID-19 graves o leves y la prevención del contagio por las no infectadas.



WO 2021/209652 A1

DESCRIPCIÓN

Nueva composición para ser usada en el tratamiento y la prevención de infecciones por COVID-19 y otros coronavirus.

5

Sector de la técnica

El objeto de la presente invención tiene aplicación en el ámbito de la industria médica y farmacéutica ya que se trata de una composición que se utiliza para prevenir y/o
10 tratar infecciones víricas, más concretamente por coronavirus, que han generado recientemente una pandemia que afecta a multitud de países debido a la ausencia de vacunas y/o de tratamientos eficaces contra estos virus.

Estado de la técnica

15

Existen numerosas composiciones farmacéuticas que incorporan lactoferrina como principio activo y se conocen varias patentes en este sentido pero la gran mayoría de ellas se refieren a tratamientos dermatológicos, para la diabetes, como pueden ser las patentes, EP2323625, EP2692355, EP3603621, EP3210618, US2016206707 y otras.

20

Pero no se conoce ninguna referencia al uso de composiciones farmacéuticas que incorporan lactoferrina encapsulada en liposomas para el tratamiento y prevención de infecciones por COVID-19 u otros coronavirus.

25 Descripción de la invención

Basándose en el estado de la técnica anterior, el objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que pueda combatir la infección por coronavirus y/o prevenirla. La composición de la presente invención se obtuvo
30 mediante la encapsulación en liposomas de sus componentes y se testó con un estudio clínico.

El inventor de la presente patente es conocedor de la multitud de efectos que tiene la lactoferrina en el cuerpo humano como presidente fundador de Laboratorios Sesderma
35 que lleva más de 14 años comercializando el producto Lactyferrin™ Forte bebible que

contiene lactoferrina liposomada y se consideró la posible eficacia de este producto frente al COVID-19 para lo que se llevó a cabo un estudio clínico.

5 Se realizó un estudio observacional prospectivo en 75 pacientes con síntomas típicos de COVID-19 que dieron positivo a la prueba rápida IgM / IgG. Los pacientes fueron aislados y tratados en casa usando sistemas remotos, revisados dos veces al día durante 10 días y seguidos hasta 1 mes.

10 Se administró un suplemento alimenticio de jarabe de lactoferrina liposomal bovina (LLF) (32 mg de lactoferrina / 10 ml más 12 mg de vitamina C) por vía oral en 4 a 6 dosis por día durante 10 días. Además, se administró una solución de zinc a la dosis de 10 mg / 10 ml dos o tres veces al día. Se incluyó un grupo de control de 12 pacientes que tomaron solo LLF. Todos los miembros de la familia en contacto con pacientes (256 personas) también fueron tratados con la mitad de esta dosis. El tratamiento permitió una recuperación completa y rápida en todos los pacientes
15 (100%) dentro de los primeros 4-5 días. El mismo tratamiento a dosis más bajas previno la enfermedad en personas sanas directamente relacionadas con los pacientes afectados. La debilidad (95%) seguida de una disfunción en la percepción de olores y sabores (88%), tos (83%), dolor muscular (67%) fueron las quejas más frecuentes.

20

En diciembre de 2019, la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) surgió en la ciudad de Wuhan y se extendió rápidamente por toda China y a los cinco continentes en unos pocos meses, creando una pandemia. Desde entonces, ha habido una búsqueda desesperada de un tratamiento seguro y efectivo.

25 Clínicamente, la enfermedad comienza con fiebre, dolor de cabeza, tos seca, fatiga, mialgia, disnea, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. El inicio de la enfermedad puede conducir a insuficiencia respiratoria progresiva debido a daño alveolar e incluso a la muerte. Los factores pronósticos de laboratorio de resultados clínicos adversos incluyen linfopenia (35-75% de los casos), aumento de los valores de PCR (75-93% de los casos), LDH (27-92% de los casos), VSG (hasta el 85% de
30 de casos) y dímero D (36-43% de los casos), así como bajas concentraciones de albúmina sérica (50-98% de los casos) y hemoglobina (41-50%). En su lugar, muchas anomalías de laboratorio fueron predictivas de resultados adversos, incluido un

aumento en el recuento de glóbulos blancos, aumento en el recuento de neutrófilos, disminución en el recuento de linfocitos, disminución de la albúmina, aumento de LDH, ALT, AST, bilirrubina, creatinina, troponinas cardíacas, dímero D, tiempo de protrombina, procalcitonina y valores de PCR.

- 5 Los antivirales y la hidroxicloroquina se sugirieron inicialmente contra la neumonía asociada a COVID-19 en ensayos clínicos multicéntricos realizados en China.

El receptor de Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) es el principal receptor de COVID-19 (Figura 1) y desempeña un papel vital en la entrada del virus en la célula para inducir la infección pulmonar. Estos receptores se expresan altamente en la nariz, la boca, el tracto respiratorio epitelial, las células epiteliales alveolares de los pulmones, los enterocitos del intestino delgado y el borde en cepillo de las células tubulares proximales del riñón. Las ubicaciones de los receptores ACE2 están relacionadas con el tropismo tisular y la patogénesis de la infección viral. La enfermedad puede causar una infección del tracto respiratorio superior (senos, nariz y garganta) pero con mayor frecuencia una infección del tracto respiratorio inferior (tráquea y pulmones). La infección por COVID-19 se propaga de la misma manera que otros coronavirus, principalmente a través del contacto de persona a persona. Las infecciones varían de leves a graves.

En el año 2011, Lang et al (2011) declararon que la lactoferrina podría ser potencialmente útil para el tratamiento de la enfermedad del SARS. Sin embargo, hasta ahora, no ha habido informes del uso clínico de lactoferrina en pacientes afectados por la infección por SARS-CoV o COVID-19.

El COVID 19 es un virus de ARN envuelto con un genoma de aproximadamente 30000 nucleótidos de longitud y codifica un complejo de replicasa no estructural y proteínas estructurales que incluyen, como espiga (S), envoltura (E) y S2, membrana (M) y nucleocápside (N) proteínas. La proteína espiga se compone de dos unidades: S1, que media la unión del virus a los receptores en las células objetivo, y S2, que desencadena la fusión del virus y la membrana de la célula huésped. La Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2), una metalopeptidasa es un receptor funcional del virus y es responsable de unirse a la proteína S (Figura 1) y mediar la entrada del virus en las células objetivo. Un segmento con los aminoácidos 318-510 de la proteína S1 es el dominio de unión al receptor para el receptor ACE2. ACE2 se expresa altamente en las células epiteliales alveolares del pulmón humano, los enterocitos del

intestino delgado y el borde en cepillo de las células tubulares proximales del riñón. Estas ubicaciones de expresión de ACE2 son consistentes con el tropismo tisular y la patogénesis de la infección por SARS-CoV. Algunos pacientes con infección por COVID 19 desarrollan una respuesta inmune intensa del huésped contra el virus. La
5 respuesta inmune innata juega un papel importante en la disminución de la infección viral. Muchos genes pueden estar involucrados en la respuesta inmune innata, como la codificación de lactoferrina, S100A9 y lipocalina 2 que participan en la eliminación del SARS-CoV.

Se observó que la expresión del gen lactoferrina estaba regulada al alza y que la
10 lactoferrina estaba muy elevada (150 veces) en pacientes con SARS en comparación con voluntarios sanos. En nuestra experiencia, el CSGF también estaba regulado al alza, pero en cambio el GMCSF estaba regulado a la baja después de que voluntarios sanos ingirieron lactoferrina liposomal. Se cree que la lactoferrina en esta infección puede funcionar estimulando la actividad de las células NK y la agregación y adhesión
15 de neutrófilos.

La lactoferrina es una glucoproteína multifuncional presente en varios fluidos corporales que incluyen leche, saliva, lágrimas, semen, fluidos vaginales, secreciones nasales y bronquiales, fluidos gastrointestinales y secreciones de la mucosa urinaria y también está presente en los gránulos neutrófilos de los leucocitos.

20 La lactoferrina tiene una fuerte actividad antiviral contra el virus de ARN y ADN, incluido el virus de inmunodeficiencia humana, el virus sika, Chikungunya, hepatitis C, virus Sindbis, citomegalovirus (virus del herpes simple, virus del papiloma humano y rotavirus). Estos virus utilizan moléculas comunes como los proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG) en la membrana celular para facilitar la invasión a las células. Estas
25 moléculas proporcionan los primeros sitios de anclaje en la superficie celular y ayudan al virus a hacer contacto primario con las células huésped.

La lactoferrina puede ser capaz de prevenir la internalización de algunos virus después de unirse a HSPG, que está presente en la mayoría de las células. Esta propiedad de la lactoferrina confiere protección al huésped contra las infecciones virales. La
30 lactoferrina tiene un papel protector importante en la defensa inmune del huésped contra la invasión de COVID 19.

75 pacientes afectados por COVID-19 con los síntomas típicos de la enfermedad y con resultado positivo para COVID-19 fueron seleccionados para su inclusión en el estudio. Los pacientes fueron aislados y tratados en casa usando sistemas remotos, revisados diariamente durante 10 días, y el diagnóstico sanguíneo de hasta 1 mes fue
5 confirmado por la prueba rápida de anticuerpos IgS / IgG SARS-CoV-2 realizada en sangre total (IgM SARS-CoV-2 / Prueba rápida de anticuerpos IgG (Liming Bio, Jiangsu, PR China). LLF (LactoferrinTM Forte bebible, laboratorios Sesderma, Valencia, España), así como un jarabe de zinc liposomal (LZ) (jarabe de defensa de zinc, laboratorios Sesderma, Valencia, España) se administraron por vía oral en 4 a 6 dosis
10 por día. La solución LZ se administró a la dosis de 10 mg / 10 ml dos o tres veces al día. Un grupo de control de 12 pacientes también recibió solo LLF. La dosis diaria total de LLF varió entre 256- 384 mg / día. Todos los miembros de la familia en contacto con los pacientes (256 personas) también fueron tratados con la mitad de esta dosis. Los pacientes que presentaron dolor de cabeza, tos seca y congestiones nasales
15 también fueron tratados con gotas nasales LL y spray bucal (gotas nasales de lactoferrina y spray bucal de lactoferrina) que se aplicó 4 veces en un día. También se administró LL en aerosol (SES Nanomist, Sesderma Laboratories, Valencia, España) a todos los pacientes con dificultad para respirar. Todos los participantes fueron evaluados por el equipo médico a través de sistemas remotos. Los pacientes fueron
20 monitoreados diariamente (al menos 2 veces al día) durante 10 días y luego 30 días después. Los síntomas evaluados en cada paciente se puntuaron en una escala de 0 a 3, siendo 0 la ausencia de, 1 síntoma leve, 2 síntomas moderados y 3 síntomas graves. En el caso del síntoma sabor y olor, estos se evaluaron en una escala de 0 a 5, donde 0 representa la ausencia de sabor / olor (ageusia / anosmia) y cinco sabor /
25 olfato no afectados.

Para el grupo con el tratamiento combinado (LLF + LZ), la edad media de los pacientes fue de 42 años y el 45% eran mujeres. También se incluyen como referencia un grupo especial de cuatro pacientes que se sometieron a ventilación mecánica y fueron tratados en el hospital. Todos fueron liberados después de 10 días. Ninguno
30 murió. Los síntomas más comunes fueron debilidad / cansancio (94,44%), pérdida del olfato (83,33%) y sabor (88,89%), dolor muscular (66,67%) tos seca (61,11%, dolor de cabeza (55,56%), diarrea (44,4%), secreción nasal (33,33%), dificultad para respirar (27,78%), congestión nasal (22,22%) y odinofagia (22,22). los síntomas incluyen fiebre (38%), calambres (30%), insomnio (50%), agitación nocturna (30%), náuseas y dolor

de estómago intenso, flatulencia, dolor de garganta (28%) y un paciente se quejó de pérdida de cabello fuerte y abrupta (1,3%). No se recogieron datos analíticos (radiografía o tomografía computarizada). Los pacientes tratados en el hospital no se incluyeron a no disponer de un conjunto completo de datos.

- 5 **DÍA 0:** Datos recopilados (síntomas) en la primera sesión del sistema remoto con los participantes. Todavía no han comenzado el tratamiento (tabla 1).

Tabla 1 – Ausencia o presencia de sintomatología en pacientes incluidos en el estudio antes de recibir el tratamiento (día 0).

Sintomatología (%)	NO	SÍ
Tos seca	38,89	61,11
Tos productiva	77,78	22,22
Disnea	72,22	27,78
Dolor muscular	33,33	66,67
Rinorrea	66,67	33,33
Congestión nasal	77,78	22,22
Gusto	11,11	88,89
Olfato	16,67	83,33
Odinofagia	77,78	22,22
Cansancio	5,56	94,44
Diarrea	55,56	44,44
Dolor de cabeza	44,44	55,56

- 10 Los porcentajes de cada uno de los síntomas observados de acuerdo con la escala de gravedad se muestran a continuación (Tabla 2). Los parámetros evaluados ya fueron mencionados.

Tabla 2 – Grado de afectación de los síntomas en los pacientes incluidos en el estudio antes de recibir el tratamiento (día 0).

Sintomatología (%)	0	1	2	3	4	5
Tos seca	38,89	22,22	33,33	5,56	-	-
Tos productiva	77,78	16,67	5,56	0	-	-
Disnea	72,22	27,78	0	0	-	-
Dolor muscular	33,33	16,67	27,78	22,22	-	-
Rinorrea	66,67	22,22	11,11	0	-	-
Congestión nasal	77,78	11,11	11,11	0	-	-
Gusto	72,22	11,11	0	5,56	0	11,11
Olfato	72,22	11,11	0	0	0	16,67
Odinofagia	77,78	22,22	0	0	-	-
Cansancio	5,56	11,11	50	33,33	-	-
Diarrea	55,56	33,33	11,11	0	-	-
Dolor de cabeza	44,44	27,78	5,56	22,22	-	-

- 5 **48 HORAS:** Datos recopilados 48 horas después del primer contacto con los participantes. Los pacientes ya habían comenzado el tratamiento y se estaba comenzando a observar una mejoría. (Tabla 3).

10 Tabla 3 - Ausencia o presencia de sintomatología en los pacientes después de 48 horas de tratamiento.

Sintomatología (%)	NO	SÍ
Tos seca	50	50
Tos productiva	88,89	11,11
Disnea	100	0
Dolor muscular	55,56	44,44
Rinorrea	83,33	16,67
Congestión nasal	94,44	5,56
Gusto	11,11	88,89
Olfato	16,67	83,33
Odinofagia	88,89	11,11
Cansancio	33,33	66,67
Diarrea	88,89	11,11
Dolor de cabeza	100	0

Después de las primeras 48 horas de tomar el tratamiento, el dolor de cabeza desaparece en el 100% de los pacientes. La tos seca disminuye del 61.11% al 50%.

5 Estos pacientes encontraron un alivio significativo de estos síntomas y se relacionaron con la aplicación de gotas nasales y spray. El dolor muscular se redujo del 66,67% al 44,44%. El cansancio / debilidad disminuyó de 94.44% al comienzo del estudio a 66.67% después de 48 horas. En todos los pacientes con disnea moderada a grave, la nebulización de lactoferrina se realizó con un nebulizador Nanomist (SES Nanomist,

10 laboratorios Sesderma, Valencia, España). En el caso del gusto y el olfato, no hubo una mejora significativa en estos síntomas después de 48 horas (tabla 3). La recuperación del olfato y sabor del paciente fue más lenta en comparación con el resto de los síntomas. En la Tabla 4 (escala de severidad de % para los síntomas), se

apreció que un 72.22% de los pacientes que mostraron ausencia total de sabor y olfato (ageusia / anosmia) en el día 0) (Tabla 1), presentaron una reducción a las 48 h (44,44% y 38,89% para sabor y olor).

Tabla 4 - Grado de afectación de los síntomas en los pacientes después de 48 horas de tratamiento.

5

Sintomatología (%)	0	1	2	3	4	5
Tos seca	50	33,33	16,67	0	-	-
Tos productiva	88,89	11,11	0	0	-	-
Disnea	100	0	0	0	-	-
Dolor muscular	55,56	38,89	5,56	0	-	-
Rinorrea	83,33	16,67	0	0	-	-
Congestión nasal	94,44	0	5,56	0	-	-
Gusto	44,44	22,22	11,11	11,11	0	11,11
Olfato	38,89	22,22	22,22	0	0	16,67
Odinofagia	88,89	11,11	0	0	-	-
Cansancio	33,33	44,44	16,67	5,56	-	-
Diarrea	88,89	5,56	5,56	0	-	-
Dolor de cabeza	100	0	0	0	-	-

Día Cinco. Todos los participantes siguieron mejorando y continuaron el tratamiento programado de 10 días. Al quinto día, la tos seca disminuyó del 61.11% al 38.89%. El dolor muscular se redujo del 66,67% al 22,22%. El cansancio / debilidad disminuye de 94.44% a 27.78%. El dolor de cabeza se mantuvo ausente en el 100% de los pacientes después de 48 horas y al quinto día. La pérdida del gusto y el olfato (Tabla

10

5) no mostró un efecto significativo, ya que se observó con el resto de los síntomas. La recuperación del olor y del sabor de los pacientes fue más lenta.

Tabla 5 - Ausencia o presencia de sintomatología en los pacientes después de 5 días de tratamiento.

Sintomatología (%)	NO	SÍ
Tos seca	61,11	38,89
Tos productiva	94,44	5,56
Disnea	100	0
Dolor muscular	77,78	22,22
Rinorrea	88,89	11,11
Congestión nasal	88,89	11,11
Gusto	11,11	88,89
Olfato	16,67	83,33
Odinofagia	88,89	11,11
Cansancio	72,22	27,78
Diarrea	94,44	5,56
Dolor de cabeza	100	0

5

Sin embargo, la Tabla 6 (% de grado de gravedad de los síntomas) muestra una mejora progresiva en los síntomas. De aproximadamente el 72,22% de los pacientes que mostraron ausencia total de sabor y olfato (ageusia / anosmia) en el día 0, el porcentaje se redujo a 38,85 en el día 5t.

10

Tabla 6 - Grado de afectación de los síntomas en los pacientes después de 5 días de tratamiento.

Sintomatología (%)	0	1	2	3	4	5
Tos seca	61,11	38,89	0	0	-	-
Tos productiva	94,44	5,56	0	0	-	-
Disnea	100	0	0	0	-	-
Dolor muscular	77,78	22,22	0	0	-	-
Rinorrea	88,89	11,11	0	0	-	-
Congestión nasal	88,89	11,11	0	0	-	-
Gusto	38,89	11,11	16,67	11,11	11,11	11,11
Olfato	38,89	5,56	22,22	11,11	5,56	16,67
Odinofagia	88,89	11,11	0	0	-	-
Cansancio	72,22	22,22	5,56	0	-	-
Diarrea	94,44	5,56	0	0	-	-
Dolor de cabeza	100	0	0	0	-	-

La evolución de los síntomas principales de los pacientes con COVID-19 en el día 0,
5 48 y 120 después de 48 horas (día 5) se describe a continuación.

TOS SECA (Figura 3): Al comienzo del estudio (día 0), el 61.11% de los pacientes tenían tos seca. Después de 48 y 120 horas de tratamiento, este porcentaje se redujo al 50% y al 38.89% respectivamente. El tratamiento redujo notablemente la tos seca.

DIFICULTAD PARA RESPIRAR (Tabla 3): el 100% de los pacientes con dificultad
10 para respirar mejoraron completamente a las 48 horas.

DOLOR MUSCULAR (Figura 4): al comienzo del estudio (día 0), el 66,67% de los pacientes tenían dolor muscular. Después de 48 y 120 horas, este porcentaje se redujo a 44.44% y a 22.22%. El tratamiento redujo significativamente el fuerte dolor muscular asociado con COVID-19.

- 5 **CANSANCIO** (Figura 5): 94.44% de los pacientes tenían cansancio en el día 0. Después de 48 y 120 horas de tratamiento, este porcentaje se redujo a 66.67 y 27.78% respectivamente.

DOLOR CABEZA (Figura 6): en el día 0, el 55.56% de los pacientes presentaron dolor de cabeza intenso. Después de 48 y 120 horas de tratamiento, el dolor de cabeza
10 desapareció por completo en el 100% de los pacientes. A las 120 horas los pacientes permanecieron sin dolor de cabeza.

GUSTO (Figura 7): en el día 0, el 72,22% de los pacientes tenían ageusia (ausencia total de sabor), mientras que el 11,11% de los pacientes no tenían afectación del gusto. El resto de los pacientes tenían hipogeusia (disminución parcial del sentido del
15 gusto). Después de 48 y 120 horas de tratamiento, el porcentaje de pacientes con ageusia disminuyó a 44.44% y continúa disminuyendo a 38.89%, lo que implica una recuperación parcial y progresiva del gusto. A los 10 días, todos los pacientes se recuperaron completamente del olfato y el sabor. La mayoría de los pacientes se quejaron de no reconocer el sabor de los alimentos (dulces, mariscos, chile picante).

20 **OLFATO** (Figura 8): en el día 0, el 72.22% de los pacientes tenían anosmia (ausencia total de olfato), mientras que el 16.67% de los pacientes no tenían compromiso olfativo. El resto de los pacientes tenían hiposmia (disminución parcial del sentido del olfato). Después de 48 años, el porcentaje de pacientes con anosmia disminuyó a 38.89 y permaneció igual a las 120 horas. Estas alteraciones mejoraron por completo
25 en el 95% de los casos en el día 10.

Los resultados obtenidos en el grupo control que tomó LLL fueron muy similares. Después de analizar estos resultados, podemos concluir que el tratamiento oral con LLF y LLF + LZ permite una recuperación rápida en todos los pacientes (100%) dentro de los primeros 4-5 días. El mismo tratamiento a dosis más bajas parece prevenir la
30 enfermedad en personas sanas directamente relacionadas con los pacientes afectados. Es importante notar que la combinación del tratamiento oral con el tratamiento tópico de la nariz y la boca proporcionó un alivio significativo del dolor de

cabeza y la tos. Algunos de estos pacientes tenían una congestión sinusal. Los suplementos dietéticos de lactoferrina y zinc mejoraron y respaldaron la respuesta del sistema inmunitario a través de sus propiedades antioxidantes, antibacterianas y antivirales.

5 El síntoma más frecuente en nuestros pacientes fue una sensación muy intensa de cansancio o debilidad (95%) seguida de una alteración en la percepción del olfato y el gusto (88%), tos (83%), dolor muscular (67%), dolor de cabeza (56%) y diarrea (44%). La mayoría de los síntomas mejoraron significativamente durante los primeros cinco días en un porcentaje de mejoría del dolor de cabeza (100%), dolor muscular (78%),
10 sabor (72%), olfato (17%), debilidad (72%) y tos seca (61%) En el día, todos los pacientes no presentaron síntomas y se observó recuperación completa en todas las personas (100%). La disfunción olfativa y gustativa fue el síntoma más predominante en nuestros casos y ocurrió muy temprano, reflejando la entrada masiva de partículas virales en la mucosa oral y nasofaríngea.

15 Estas alteraciones se describieron en el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS). Los pacientes no pudieron reconocer el sabor de los alimentos, ni siquiera los dulces o picantes, ni oler las fragancias (anosmia) ni los limpiadores domésticos (alcohol, detergentes de cocina o blanqueadores de cloro). El receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2), que son los principales receptores para
20 COVID-19, se expresan altamente en la nariz, la boca, particularmente en la base de los sitios de lengua y garganta para los cuales el virus tiene un gran tropismo tisular.

El cuidado tópico de nariz, ratón y garganta con gotas nasales, enjuague bucal, aerosoles para la garganta e incluso pastas dentales a base de liposomas podría
25 ayudar a reducir la carga viral. Estas alteraciones pueden considerarse como una disfunción olfativa y del gusto transitorias y requieren un mayor seguimiento e investigación. Los pacientes que reciben quimioterapia pueden mejorar la disfunción del gusto y el olfato mediante la ingesta de lactoferrina mejorando la inmunidad oral del paciente con cáncer.

Encontramos que el tratamiento de uso de gotas nasales LL fue muy útil para aliviar no
30 solo los síntomas respiratorios sino también la tos, el dolor de cabeza y la disfunción del olfato y el gusto. Un 28% de nuestros pacientes presentaron dificultad para respirar. En estos casos, se recomendó el uso del dispositivo de inhalación de aerosol liposomal lactoferrina 4 veces al día con gran éxito. La inhalación fue bien tolerada y

se notificó cualquier efecto secundario. También se recomendaron inhalaciones a través del nebulizador LLF a dos de los cuatro pacientes ingresados en hospitales. La lactoferrina es una proteína natural presente en las secreciones bronquiales y todo el contenido en el liposoma es biocompatible y biodegradable.

- 5 La terapia liposomal en aerosol se ha empleado durante años con buenos resultados y un amplio perfil de seguridad. Se ha empleado con ribavirina en la infección del virus sincitial respiratorio y en las infecciones por rinovirus. La lactoferrina es una sustancia química hidrófila que, debido a su encapsulación en fosfatidilcolina, los liposomas se comportan como anfifílicos. La lactoferrina alcanza concentraciones suficientemente
- 10 altas dentro de los pulmones y proporciona una liberación retardada de lactoferrina en el órgano diana, el tracto respiratorio.

El nanoliposoma de lactoferrina tiene un tamaño de 100 nm, pero una vez que se nebuliza a través de las vías respiratorias, tiene un tamaño reducido de 50 nm porque en el orificio del dispositivo hay un filtro que reduce el tamaño del nanosoma. El

15 liposoma por sí solo puede interactuar con el surfactante natural (fosfolípidos y proteínas) del tejido objetivo (pulmones) y la fosfatidilcolina también puede ejercer un fuerte efecto antiinflamatorio.

Las infecciones pulmonares de COVID-19 pueden alterar el surfactante pulmonar total y cambiar su composición, disminuyendo así la disponibilidad de fosfolípidos que

20 disminuyen la función pulmonar como ocurre en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin surfactante, los alvéolos tienden a colapsar durante la respiración normal de las mareas, lo que resulta en una disminución de la distensibilidad pulmonar.

La lactoferrina, es una proteína globular perteneciente a la familia de las transferrinas y que muestra una gran afinidad por los iones de hierro. La lactoferrina es una proteína

25 de defensa que se encuentra en la leche humana, donde está presente en concentraciones relativamente altas (1 g / L), especialmente en la etapa calostrada (hasta 7 g / L). También está presente en otros fluidos corporales (lágrimas, semen, fluido vaginal, saliva, secreciones bronquiales, etc.). Es sintetizada por los neutrófilos de la sangre y varios tipos de células, incluidas algunas células acinares. Los niveles

30 de lactoferrina endógena aumentan durante la infección y la inflamación.

La lactoferrina tiene propiedades antibacterianas y antivirales, modula el sistema inmunitario y protege contra la inflamación intestinal. La lactoferrina puede influir en los

leucocitos al aumentar la actividad de las células NK, neutrófilos y macrófagos. Aumenta la producción de citocinas y óxido nítrico y limita el crecimiento de patógenos. Promueve la maduración de las células inmunes, p. Linfocitos T y B. Puede reducir los síntomas de las alergias al bloquear la liberación de histamina de los mastocitos intestinales. Probablemente puede ser útil en la prevención y el tratamiento de los efectos de la obesidad y puede promover la reducción de la grasa visceral. Puede ayudar a mejorar la condición de la piel en dolencias como el acné, la inflamación de la piel y la psoriasis.

En el presente estudio se utiliza lactoferrina liposomal (LLF), registrada como suplemento alimenticio, Lactyferrin™, y se encuentra que este producto es seguro y efectivo para el tratamiento y la prevención de COVID-19 ya que los 75 pacientes positivos para la infección por COVID-19 fueron tratados con éxito. La mayoría de los pacientes respondieron durante los primeros 3 a 4 días de tratamiento con Lactyferrin™, aunque se recomendó el tratamiento durante 10 días.

Los individuos en contacto con pacientes sintomáticos también fueron tratados con la mitad de la dosis curativa, lo que resultó en la prevención de la enfermedad. La combinación de lactoferrina liposomal y zinc liposomal es muy efectiva y segura para el tratamiento de esta enfermedad potencialmente mortal.

El suplemento alimenticio nutricional liposomal bovino basado en lactoferrina, Lactyferrin™ Forte bebible (Laboratorios Sesderma, Valencia, España) está registrado en la Unión Europea (Irlanda), así como por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, como un suplemento alimenticio. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria reconoce la lactoferrina bovina como un suplemento dietético con propiedades medicinales, y está clasificada como un alimento novedoso y seguro ("generalmente reconocido como seguro"), sin contraindicaciones.

Las dosis totales para adultos de lactoferrina no encapsulada oscilan entre 1,4 y 3,4 g, y este suplemento se usa con frecuencia para fortalecer el sistema inmunitario. La Lactyferrin™ contiene lactoferrina (32 mg / 10 ml y vitamina C 12 mg / 10 ml). Ambas sustancias son hidrofílicas y tienen una absorción gástrica muy limitada. El liposoma, con su sistema vesicular de bicapa de fosfolípidos cerrado, podría encapsular tanto los medicamentos hidrófilos (lactoferrina, vitamina C, zinc) como los hidrófobos (vitamina A).

Los liposomas fabricados para obtener la composición de la presente patente se basan en fosfatidilcolina (PC), que es un químico biocompatible y biodegradable. La lactoferrina en su forma libre se degrada dentro del estómago por la acción del ácido clorhídrico y las enzimas hidrolíticas (proteasas, pepsina); por lo tanto, la biodisponibilidad de la forma libre es muy limitada.

Por lo tanto, lactoferrina y vitamina C se encapsulan en una burbuja de lípidos o nanoliposoma de 100 nm, hecha de fosfatidilcolina de soja (PC) en Lactyferrin™. El nanoliposoma protege a la lactoferrina de la destrucción por secreciones digestivas y permite que la proteína intacta viaje a través del duodeno y llegue a la circulación general, desde donde su biodisponibilidad es muy alta.

La lactoferrina encapsulada de esta manera está protegida de la pepsina y la hidrólisis por proteasas. También es importante tener en cuenta que la lactoferrina libre se elimina rápidamente de la circulación, lo que limita su potencial terapéutico. Por lo tanto, es necesario encapsularlo en liposomas para mejorar la estabilidad del plasma.

La PC utilizada para fabricar liposomas es una molécula de fosfolípidos ubicua y natural, que es el lípido principal en las membranas celulares y las proteínas sanguíneas. Además, la PC sirve como la principal fuente fisiológica de colina, un nutriente esencial y precursor del neurotransmisor, la acetilcolina. La PC también es necesaria para producir surfactantes, que son críticos para la función pulmonar y la salud gastrointestinal. Los términos "fosfatidilcolina" y "lecitina" a veces se usan indistintamente; sin embargo, la lecitina es una mezcla de varios lípidos y fosfolípidos. La PC es necesaria para la composición y reparación de las membranas celulares y es vital para la función hepática normal. La investigación indica que la PC tiene un papel beneficioso en la prevención y el tratamiento de diversas formas de enfermedad hepática y toxicidad. La PC protege las células del hígado del daño viral, reduce la fibrosis y previene la muerte celular por drogas, alcohol y otras toxinas químicas.

Los efectos protectores de la lactoferrina varían desde propiedades anticancerígenas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras, hasta actividades antimicrobianas, antifúngicas y antivirales contra muchos microorganismos. Esta amplia gama de actividades es posible gracias a mecanismos de acción que involucran, no solo la capacidad de la lactoferrina para unir el hierro, sino también las interacciones de la lactoferrina con los componentes moleculares y celulares de los huéspedes y los patógenos.

La actividad antibacteriana de la lactoferrina está relacionada con la privación de hierro ambiental, que es esencial para el crecimiento bacteriano, mientras que su actividad antiviral está asociada con su papel como competidor de los receptores de membrana celular comúnmente utilizados por los virus para ingresar a las células. .

- 5 Específicamente como se ha indicado antes, la lactoferrina es un bloqueador de ACE2, y evita la unión de la proteína S del virus a la célula huésped, bloqueando la fusión del virus con la membrana celular. La lactoferrina liposomal también puede suprimir la replicación viral después de la entrada en la célula, como en el caso del VIH. Además, algunos pacientes infectados con VIH-1 muestran niveles disminuidos
- 10 de lactoferrina en plasma y en otros, la falta de lactoferrina (e IgA secretora) encontrada en las cavidades orales de personas con VIH se correlacionó fuertemente con las infecciones frecuentes en esas áreas.

Los nanoliposomas también tienen efectos beneficiosos relacionados con su tamaño y composición (PC); son de menor tamaño (100 nm) que el virus (150 nm), pueden

15 competir para llegar a las células objetivo, donde se asientan antes que el virus.

También hemos demostrado que dosis específicas de lactoferrina liposomal pueden prevenir COVID-19. Dosis más bajas no previenen la infección (datos no publicados).

Además, con el uso de lactoferrina, hemos contribuido al tratamiento exitoso de al menos cuatro pacientes hospitalizados intubados, de alto riesgo (niveles altos de

20 ferritina, IL-2, DD2) y con signos vitales prácticamente ausentes. La lactoferrina reduce significativamente la reacción hiperinmune observada en pacientes en estado crítico y que sufren una tormenta agresiva de citocinas proinflamatorias (IL-2 y 6), normalizando o disminuyendo los parámetros IL-6, TNF alfa, ferritina y DD2, y protegiendo pulmones contra dificultad respiratoria aguda. La lactoferrina tiene

25 propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, que son importantes en la fisiopatología de las infecciones graves. Además, la lactoferrina tiene un papel inmunomodulador crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica y fisiológica y en la limitación del daño tisular al modular las citocinas, las quimiocinas y los receptores de la superficie celular implicados en las cascadas de señalización. Los

30 roles restaurativos y homeostáticos de la lactoferrina son notables en el contexto de la "respuesta inflamatoria sistémica", que describe la respuesta fisiológica a los insultos graves como la sepsis. El concepto de "tormenta de citoquinas" refleja la

hiperinducción de respuestas inflamatorias que resultan de la activación inmune no controlada, y estas responden claramente a la administración oral de lactoferrina.

La lactoferrina es útil para el tratamiento de los casos más graves de COVID-19, debido a su capacidad para modular las respuestas inmunitarias e inflamatorias
5 exageradas a las infecciones virales, como hemos observado en al menos cuatro pacientes. La LLF podría desempeñar un papel en las alteraciones del metabolismo del hierro observadas durante la inflamación y las condiciones con un aumento de la renovación de neutrófilos. En este caso, muchas citocinas liberadas y / o productos inflamatorios como la interleucina 1, la endotoxina, el TNF-alfa y los complejos
10 inmunes pueden desencadenar la liberación de lactoferrina de los neutrófilos. La lactoferrina se unirá a su receptor de membrana en monocitos / macrófagos y atrapada en esta posición podría impedir la transferencia de hierro del macrófago a la transferrina sérica. El hierro liberado de los glóbulos rojos fagocitados senescentes podría de este modo ser capturado por la lactoferrina unida a la membrana y
15 transferido nuevamente a la ferritina intracelular.

Se ha estado usando lactoferrina liposomal para tratar diversas afecciones médicas durante los últimos 14 años. También se probaron los efectos neuroprotectores de la lactoferrina liposomal en un modelo de *Caenorhabditis elegans* mediante la evaluación de respuestas tanto fenotípicas como transcriptómicas. El producto basado en
20 lactoferrina protegió contra el estrés oxidativo agudo y extendió la vida útil de *C. elegans* de una manera dependiente de la dosis. Además, la parálisis de la cepa transgénica de *C. elegans*, CL4176, causada por los agregados A β 1-42, se mejoró claramente mediante el tratamiento con lactoferrina. El análisis del transcriptoma de los nematodos tratados indicó que condujo a la estimulación del sistema inmune, junto
25 con la mejora de los procesos involucrados en la respuesta al estrés oxidativo. El producto basado en lactoferrina también mejoró los procesos involucrados en la homeostasis de las proteínas, la adhesión celular y la neurogénesis en el nematodo. Por ello se concluyó que la lactoferrina brinda protección contra el envejecimiento y la neurodegeneración, modulando los procesos involucrados en la respuesta al estrés
30 oxidativo, la homeostasis de las proteínas, la función sináptica y el metabolismo xenobiótico. El producto liposomal basado en lactoferrina también fue capaz de estimular el sistema inmune, así como mejorar el estado reproductivo y el metabolismo energético. Juntos, todos estos hallazgos sugieren que la suplementación oral con

lactoferrina liposomal podría beneficiar al sistema inmune y mejorar la capacidad antioxidante.

Muchos pacientes ingresados en nuestros hospitales locales con COVID-19 son mayores de 70 años y tienen niveles muy bajos de zinc, lo que puede contribuir a la gravedad de la infección. El zinc también es hidrofílico y presenta una absorción deficiente a través del tracto gastrointestinal. Curiosamente, la administración de zinc nano encapsulado podría apoyar la recuperación de pacientes con infección por COVID 19.

El zinc también ha exhibido un potente efecto antiviral. En experimentos con virus de la polio, el zinc inhibió la infección viral cuando se incubó con células después de la fusión viral, y el nivel de inhibición se correlacionó con el grado de saturación de zinc. Los suplementos de zinc se han propuesto previamente para la administración a pacientes con COVID-19. El zinc también puede influir en las metaloproteasas involucradas en el proceso de fusión del coronavirus, al disminuir tanto la entrada celular como la fusión célula-célula.

La lactoferrina se puede usar junto o en combinación con zinc y ambos suplementos no son tóxicos y también se pueden usar como tratamientos adyuvantes, junto con medicamentos antivirales convencionales o hidroxiclороquina, como se muestra para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC), donde la lactoferrina disminuyó el título de ARN del VHC al contribuir a la efectividad de la terapia con interferón y ribavirina combinados.

La lactoferrina tiene un gran potencial para su uso como tratamiento complementario para pacientes con enfermedades virales. Según nuestra experiencia en el estudio clínico realizado con pacientes aislados en el hogar de COVID-19, y el cuidadoso rastreo de contactos, concluimos que la lactoferrina liposomal puede prevenir y curar la infección de una manera dependiente de la dosis. Este tratamiento también está indicado en pacientes con enfermedad grave, como observamos en cuatro pacientes que estaban gravemente enfermos. Las dosis que recomendamos para el tratamiento y la prevención de COVID-19 se proporcionan en el n ejemplo de realización preferente. Este tratamiento mencionado está completamente libre de efectos secundarios.

Algunas instituciones están promoviendo el tratamiento empírico con hidroxicloroquina más azitromicina. Sin embargo, los estudios clínicos no están completos y la hidroxicloroquina no está exenta de efectos secundarios y puede inducir una amplia gama de efectos adversos. Se han descrito efectos secundarios cardiovasculares, dermatológicos, gastrointestinales, hematológicos, hepáticos, de hipersensibilidad, metabólicos, musculoesqueléticos, del sistema nervioso, oculares, psiquiátricos y respiratorios. En particular, se han observado alteraciones del ritmo cardíaco en un paciente con lupus eritematoso sistémico que desarrolló episodios sincopales como resultado de una prolongación significativa del intervalo QT. Esto se corrigió después de la interrupción de la droga. La administración de azitromicina es una paradoja. Los antibióticos no tienen ningún efecto sobre el virus y el medicamento se administra debido a su efecto inmunomodulador, pero desafortunadamente la azitromicina comparte con la hidroxicloroquina el potencial para inducir la prolongación del segmento QT causando cambios anormales en la actividad eléctrica del corazón que pueden conducir a un ritmo cardíaco irregular potencialmente fatal.

Los antibióticos alteran la microbiota intestinal que ya ha sido destruida por COVID-19 y se recomienda la administración de probióticos. Los pacientes de edad avanzada que toman antibióticos pueden desarrollar disbiosis intestinal con cambios en la microbiota intestinal, lo que hace que estos pacientes sean propensos a la insuficiencia cardíaca.

En el estudio clínico realizado, el 94,44% de los pacientes desarrollaron diarrea que la LLF contrarresta antes del quinto día. La LLF puede ejercer un efecto antiinflamatorio tanto a nivel gastrointestinal que equilibra la microbiota local como reduce el daño intestinal inducido por el virus. La lactoferrina aumenta la buena micro flora, como bifidus, y disminuye la bacteria mala, como *E. coli*, estreptococo, clostridium y otros.

La lactoferrina actúa como un agente antiinflamatorio que promueve las citocinas "buenas" como la interleucina (IL) -4 e IL-10 y reduce las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, IL-6 e IL-1beta, y la regulación negativa de factor nuclear-kappa. Lo mejor del tratamiento con lactoferrina es que es simple, seguro y bastante efectivo en las infecciones por COVID 19, tanto en adultos jóvenes, personas mayores como en niños, mujeres y hombres, independientemente de la patología de base.

Asimismo cabe destacar la mediación por parte de la lactoferrina de la inflamación inducida por la infección por COVID-19 que conduce a la activación de macrófagos y células dendríticas. Los neutrófilos se degranulan en el lugar de la injuria y liberan masivas cantidades de LF. La LF a su vez, puede aumentar las bajas respuestas o modular la actividad citoquinica ultra agresiva. Ambos efectos sirven para controlar la inflamación y asistir en la reparación tisular tras el trauma.

La lactoferrina necesita ser encapsulada en un liposoma de PC para protegerla de la hidrólisis de pepsina y del pH ácido del estómago que permite que la glucoproteína pase completamente a través de los intestinos y sea absorbida.

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de facilitar la comprensión de las características de la invención, se acompaña a la presente memoria descriptiva un juego de dibujos en los que, con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

Figura 1:- Se muestran dos imágenes en las que se muestra como la composición impide la entrada el coronavirus en la célula y cuando hay infección.

Figura 2 - Distribución del tamaño de partícula por el número de partículas (%) obtenido mediante estudios de DLS para **A)** liposomas de lactoferrina, liposomas de **B)** ascorbato sódico, y **C)** de sulfato de zinc.

Figura 3 - Ausencia o presencia de tos seca en los pacientes antes del tratamiento (día 0) y después del tratamiento (48 horas y 5 días).

Figura 4 - Ausencia o presencia de dolor muscular en los pacientes antes del tratamiento (día 0) y después del tratamiento (48 horas y 5 días).

Figura 5 - Ausencia o presencia de cansancio en los pacientes antes del tratamiento (día 0) y después del tratamiento (48 horas y 5 días).

Figura 6 - Ausencia o presencia de dolor de cabeza en los pacientes antes del tratamiento (día 0) y después del tratamiento (48 horas y 5 días).

Figura 7 - Ausencia o presencia de gusto en los pacientes antes del tratamiento (día 0) y después del tratamiento (48 horas y 5 días).

5 **Figura 8** - Ausencia o presencia de olfato en los pacientes antes del tratamiento (día 0) y después del tratamiento (48 horas y 5 días).

Figura 9 – representa un diagrama de la mediación por parte de la lactoferrina de la inflamación inducida por la infección por COVID-19 que conduce a la
10 activación de macrófagos y células dendríticas.

Exposición de un modo de realización

15

A continuación se expone un método de realización de la invención, por un lado lo referente a la composición objeto de la presente invención y por otro lado al uso de la misma.

20 La lecitina de soja de calidad alimentaria se adquirió en Lipoid (Ludwigshafen, Alemania); el tween 20 en Comercial Química Massó (Barcelona, España); el etanol de 96° en Panreac (Barcelona, España); la lactoferrina en Ferrer Health (Barcelona, España); el ascorbato sódico en Fagron Ibérica (Barcelona, España); y el sulfato de zinc heptahidratado en Nutrifoods (Barcelona, España).

25

Las diferentes soluciones liposómicas se prepararon según el procedimiento desarrollado por los laboratorios Sesderma (Valencia, España).(Serrano et al., 2015) En concreto, los fosfolípidos (fosfatidil colina) se disolvieron en etanol de 96° a la temperatura ambiente, y posteriormente se añadió tween 20 a la solución etanólica. En
30 paralelo, los diferentes principios activos se disolvieron en agua bidestilada a la concentración de 5,2, 150 y 14 mg/ml para la lactoferrina, el ascorbato sódico y el sulfato de zinc, respectivamente. Posteriormente, se mezclaron la mezcla lipídica y la solución acuosa que contiene el correspondiente principio activo (lactoferrina,

ascorbato sódico o sulfato de zinc) y se agitaron vigorosamente durante 5 minutos. Finalmente, las suspensiones liposómicas resultantes se filtraron a través de un filtro de jeringa de acetato de celulosa sin tensioactivo con un tamaño de poro de 0,2 μm .

- 5 La concentración final de los principios activos en las diferentes soluciones liposómicas se detalla en la siguiente tabla:

Concentraciones de principio activo en las diferentes soluciones liposómicas preparadas.

Principio activo	Concentración (mg/ml)
lactoferrina	4
Ascorbato sódico	100
Sulfato de cinc	10

10

La caracterización del liposoma en términos de tamaño de partícula fue evaluada mediante una dispersión de luz dinámica (DLS). Todas las mediciones se realizaron con un analizador de partículas Delsa Nano C (Beckman Coulter, Madrid, España), y se realizaron por triplicado en suspensiones diluidas de los liposomas con agua desionizada filtrada. Se usó el índice de polidispersidad (PDI) como una medida para definir la homogeneidad de la distribución de tamaños. Una muestra que presenta un valor del PDI igual o menor de 0,2 se considera una población homogénea.

15

Con objeto de administrar los principios activos encapsulados a los voluntarios del estudio, las soluciones liposómicas preparadas se incluyeron en dos formulaciones líquidas de suplementos alimenticios. Las formulaciones de suplementos alimenticios que consistían en una mezcla de componentes con un efecto nutricional o fisiológico se recogen en la Tabla siguiente:

20

Composición de los suplementos alimenticios.

Suplemento alimenticio 1	Suplemento alimenticio 2

Ácido cítrico	Ácido cítrico
Sorbato de potasio	Sorbato de potasio
Sucralosa	Sucralosa
Aroma	Aroma
Benzoato sódico	Benzoato sódico
Goma xantana	Goma xantana
Glicerina	Glicerina
Liposomas de ascorbato sódico	Liposomas de sulfato de zinc
Liposomas de lactoferrina	

La concentración de los principios activos en las diferentes formulaciones de suplementos alimenticios se especifica en la tabla siguiente:

- 5 Concentraciones de principio activo en la formulación preparada de suplemento alimenticio (SA).

Principio activo	Concentración (mg/ml)	
	SA1	SA2
lactoferrina	3,2	-
Ascorbato sódico	1,2	-
Sulfato de zinc	-	1,1

Los estudios del tamaño de partícula revelaron que todas las formulaciones de liposomas usadas en este estudio presentan un diámetro de partícula en el intervalo de aproximadamente 100 - 130 nm, con un PDI por debajo de 0,15. Los resultados se muestran en la Figura 2 y se resumen en la Tabla siguiente:

Diámetro de partícula medido por DLS e índice de polidispersidad (PDI) de los liposomas de lactoferrina, de ascorbato sódico y de sulfato de cinc.

Principio activo encapsulado en liposomas	Diámetro de partícula (nm)	PDI
lactoferrina	124 ± 6	0,14 ± 0,03
Ascorbato sódico	128 ± 8	0,06 ± 0,02
Sulfato de zinc	130 ± 4	0,11 ± 0,03

5

Por lo que se refiere al uso de esta composición se debe hacer en las siguientes dosis de lactoferrina liposomada o cantidad de composición siguientes:

Dosis curativas: 64-96 mg (20-30 ml) cada 6 h diarias para curar la infección por COVID-19 (256-384 mg / día). Las dosis se pueden aumentar a 640 a 960 mg / día.

10 Dosis preventivas: a dosis de 64 mg dos o tres veces al día previene la infección por COVID-19 (128-192 mg / día).

Embarazo de lactiferrina y jarabe para bebés (encapsulación de glucerosomas, sin alcohol):

- Mujeres embarazadas y bebés menores de dos años.

15 - Madres: 20 mg (6,25 ml) tres o cuatro veces al día (72-80 mg / día).

- Bebés: 20 mg (6,25 ml) dos veces al día.

- Jarabe de defensa de zinc: 10-30 mg / día (10-30 ml)

Asimismo en lo referente a la administración por vía nasal de Gotas nasales lactoferrina (Lactyferrin™): estas gotas nasales contienen nano lactoferrina para aliviar rápidamente la sinusitis aguda y las alteraciones en el olor y el sabor que tienen muchos pacientes, al tiempo que contribuyen al manejo de la tos seca. En casos agudos, recomendamos aplicar 2 gotas en cada fosa nasal cada 2-3 horas durante 12 horas. Luego cada 4-6 horas. Las gotas nasales de lactiferrina son un factor muy importante para el alivio de los síntomas respiratorios.

20

Una vez descrita suficientemente la naturaleza de la invención, así como un ejemplo de realización preferente, se hace constar a los efectos oportunos que los materiales, forma, tamaño y disposición de los elementos descritos podrán ser modificados, siempre y cuando ello no suponga una alteración de las características esenciales de la invención que se reivindican a continuación.

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición para ser usada en el tratamiento y la prevención de infecciones por COVID-19 y otros coronavirus **caracterizada** por que el principio activo
5 fundamental es lactoferrina liposomada.
- 2.- Composición para ser usada en el tratamiento y la prevención de infecciones por COVID-19 y otros coronavirus de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizada**
10 por que la concentración de lactoferrina liposomada en la composición es entre 2,9 mg/ml y 3,5 mg/ml y preferentemente de 3,2 mg/ml.
- 3.- Composición para ser usada en el tratamiento y la prevención de infecciones por COVID-19 y otros coronavirus de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizada**
15 por que el diámetro de la partícula de liposoma de lactoferrina es de 124 ± 6 nm.
- 4.- Composición para ser usada en el tratamiento y la prevención de infecciones por COVID-19 y otros coronavirus de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3 **caracterizada**
20 por que el fosfolípido con el que se fabrica el liposoma de lactoferrina es fosfatidilcolina.
- 5.- Composición para ser usada en el tratamiento y la prevención de infecciones por COVID-19 y otros coronavirus de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizada**
25 por que además del principio activo fundamental que es la lactoferrina contiene una sal de zinc encapsulada en liposomas en una concentración entre 1,0 mg/ml y 1,2 mg/ml y preferentemente de 1,1 mg/ml.
- 6.- Composición para ser usada en el tratamiento y la prevención de infecciones por COVID-19 y otros coronavirus de acuerdo con la reivindicación 5 **caracterizada**
30 por que la sal de zinc preferentemente es sulfato de zinc.
- 7.- Composición para ser usada en el tratamiento y la prevención de infecciones por COVID-19 y otros coronavirus de acuerdo con las reivindicaciones 1, 5 y 6 **caracterizada**
por que además del principio activo fundamental que es la lactoferrina y otro principio activo secundario como son liposomas de una sal de zinc contiene

liposomas de vitamina C en una concentración entre 1,1 mg/ml y 1,3 mg/ml y preferentemente de 1,2 mg/ml.

8.- Uso de la composición de las reivindicaciones anteriores para el tratamiento y
5 prevención de las infecciones por COVID-19 y otros coronavirus en las dosis de lactoferrina liposomada siguientes:

- dosis curativas: 64-96 mg (20-30 ml de composición) cada 6 h diarias para curar la infección por COVID-19 (256-384 mg lactoferrina liposomada/ día).
- dosis preventivas: 64 mg (20 ml de composición).dos o tres veces al día.
10 (128-192 mg lactoferrina liposomada/ día).

9.- Uso de la composición de las reivindicaciones anteriores para el tratamiento y
prevención de las infecciones por COVID-19 y otros coronavirus en unas dosis de
lactoferrina liposomada que se puede aumentar hasta 960 mg/día.
15

10.- Uso de la composición de las reivindicaciones anteriores para el tratamiento y
prevención de las infecciones por COVID-19 y otros coronavirus en mujeres
embarazadas y bebés menores de dos años en las dosis de lactoferrina liposomada
siguientes:

- 20 - madres: 20 mg (6,25 ml) tres o cuatro veces al día (72-80 mg / día).
- bebés: 20 mg (6,25 ml) dos veces al día.

Figura 1

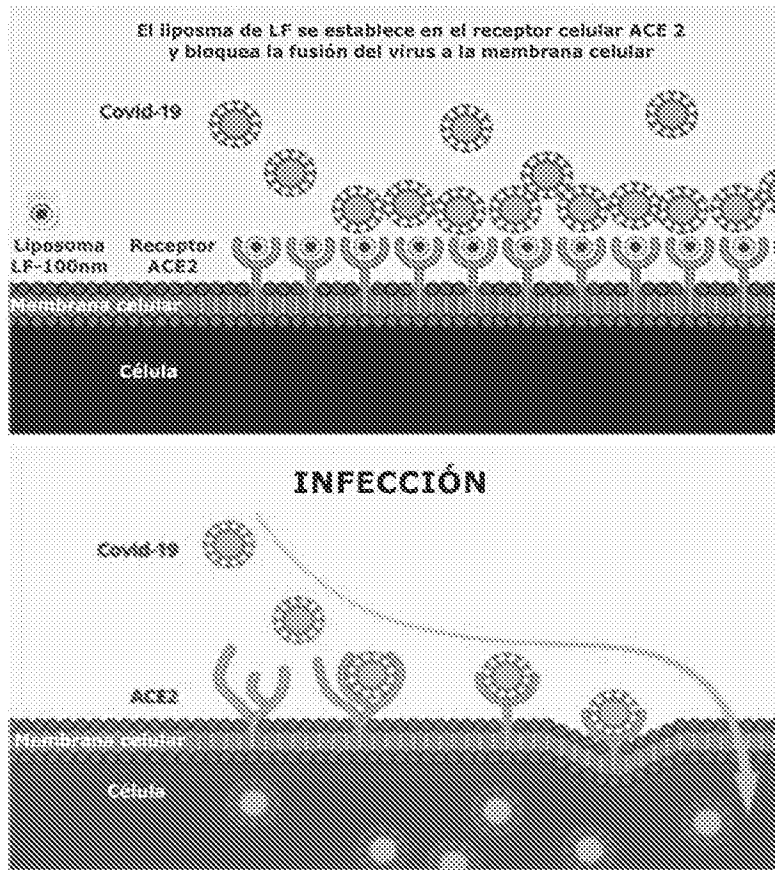


Figura 2

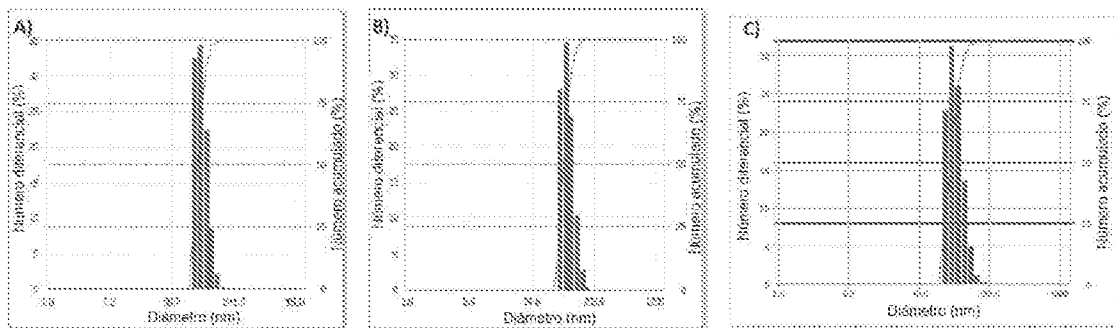


Figura 3

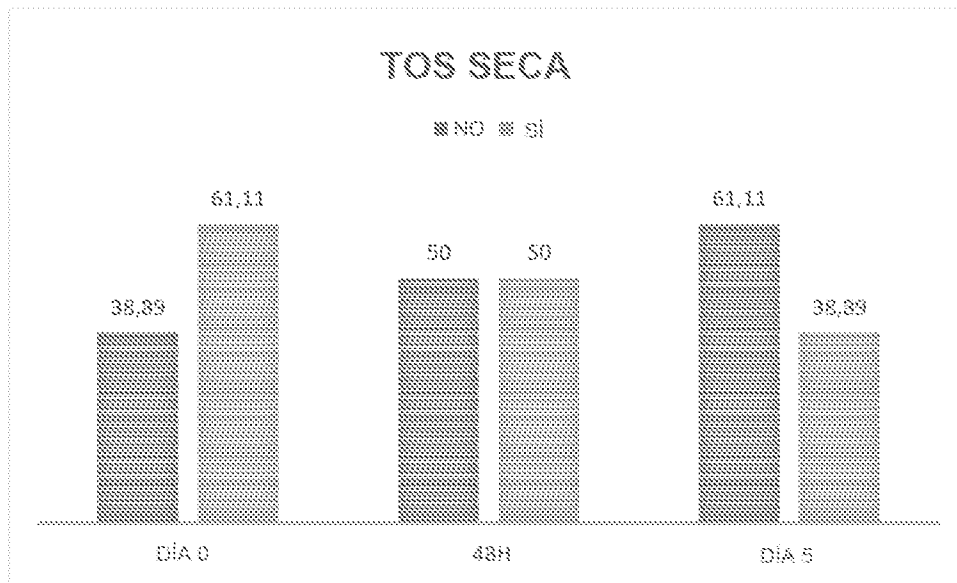


Figura 4

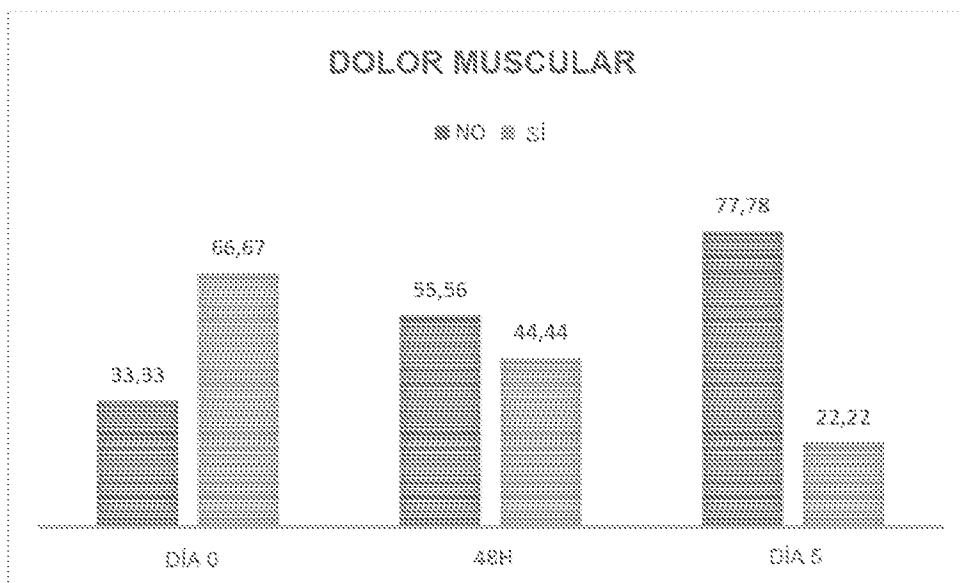


Figura 5

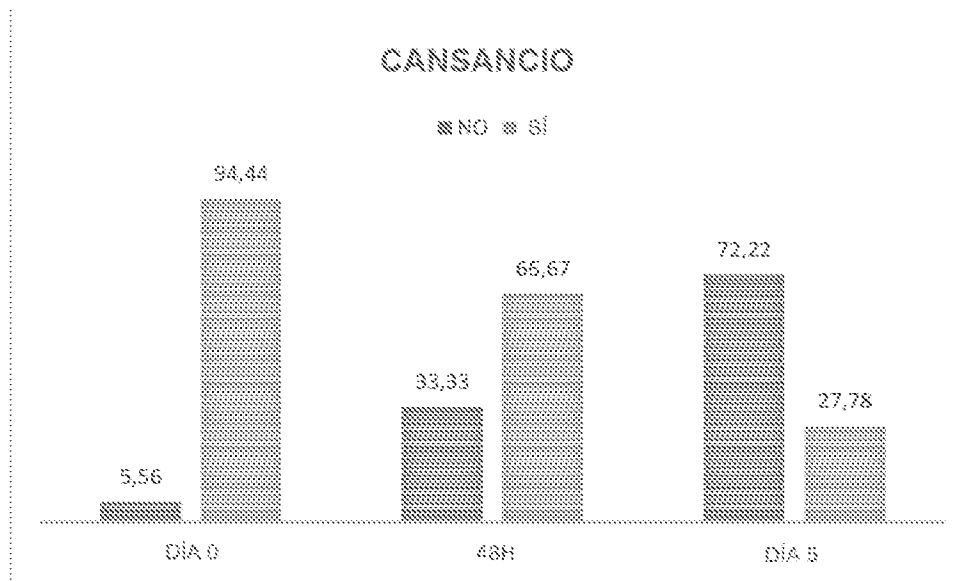


Figura 6

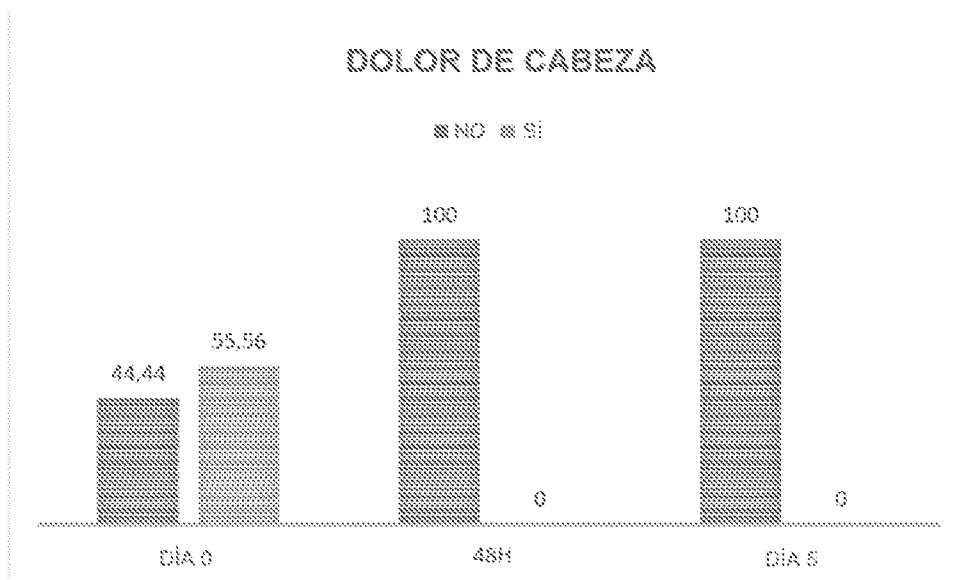


Figura 7

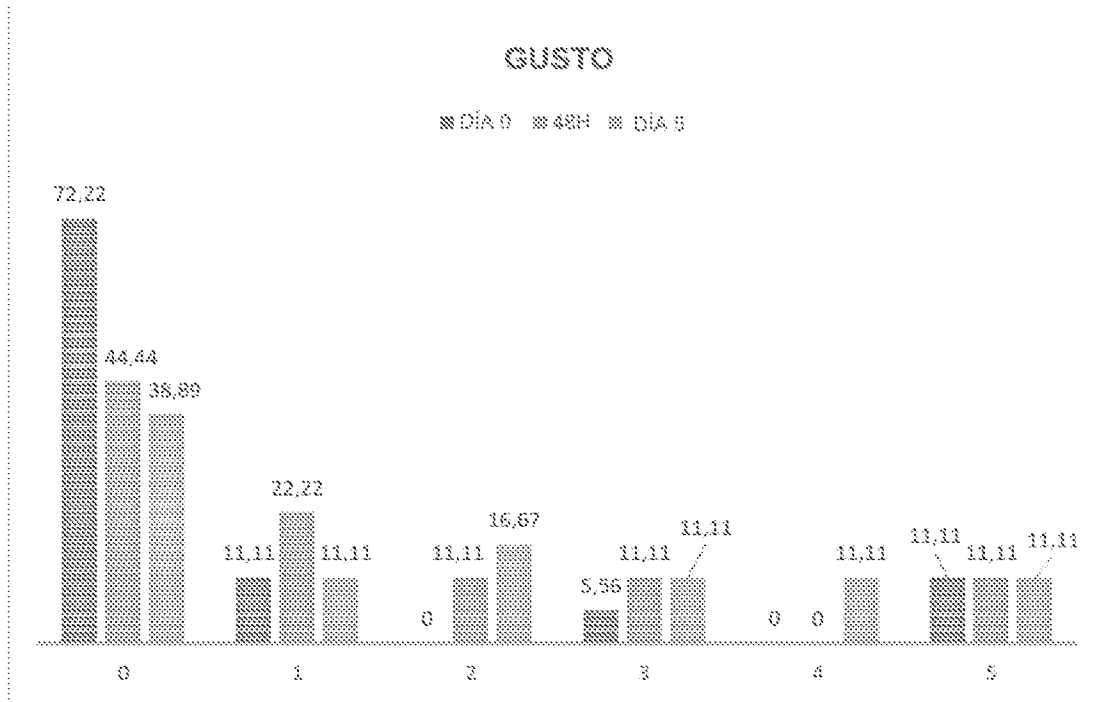


Figura 8

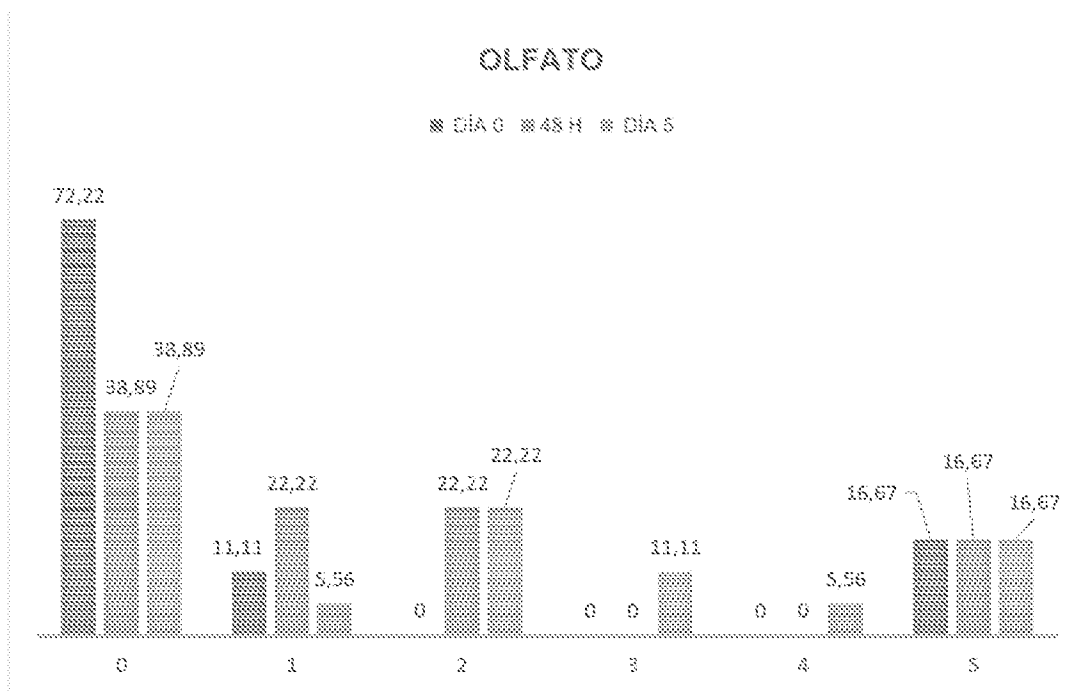
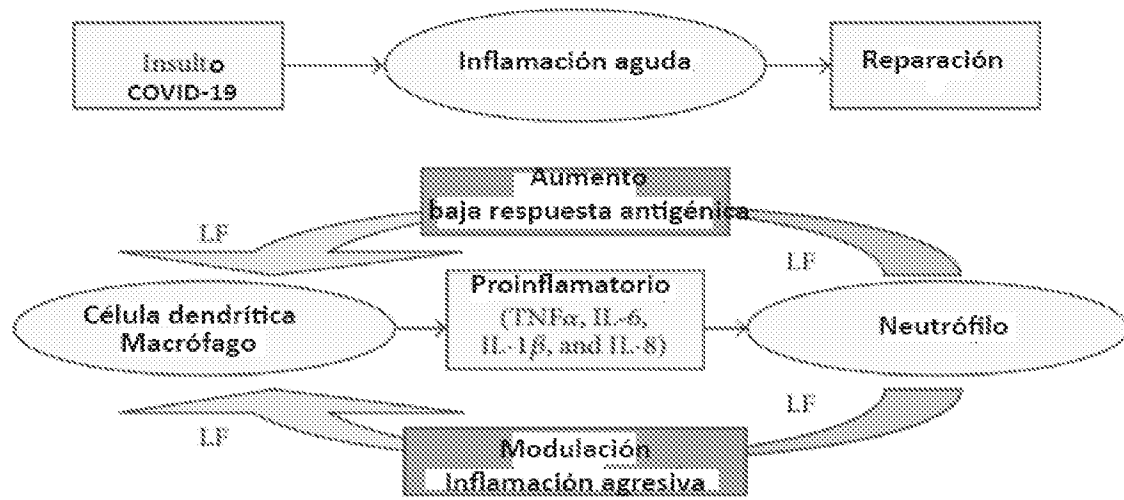


Figura 9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2020/070245

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K14/79 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, NPL, BIOSIS, EMBASE, STN, INTERNET

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LANG, JIANSHE, et al. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans. Plos One, 2011, Vol. 6, N° 8, pages e23710 Abstract and pages 1 and 2.	1, 3-4
A		2, 5-10
A	ES 2256070 T3 (AM-PHARMA B.V.) 07/08/2002, The whole document.	1-10
A	WO 2019/046664 A1 (APPLIED BIOLOGICAL LABORATORIES, INC.) 07/03/2019, The whole document.	1-10
A	US 2016/0271247 A1 (GANTER ET AL.) 22/09/2016, The whole document.	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search
05/10/2020

Date of mailing of the international search report
(07/10/2020)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
M. García Bueno

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3497000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2020/070245

C (continuation).		
DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	REGHUNATHAN, RENJI, et al. Expression profile of immune response genes in patients with severe acute respiratory syndrome.. Bmc Immunology, 2005, Vol. 6, N° 1, page 2, The whole document.	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2020/070245

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.: **8-10**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2020/070245

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ES2256070T T3	16.07.2006	US7060677 B1	13.06.2006
		PT1228097E E	31.05.2006
		WO0134641 A2	17.05.2001
		WO0134641 A3	14.02.2002
		JP2003521483 A	15.07.2003
		EP1228097 A2	07.08.2002
		EP1228097 B1	21.12.2005
		DK1228097T T3	18.04.2006
		DE60025026T T2	03.08.2006
		CA2388910 A1	17.05.2001
		CA2388910 C	07.10.2008
		AU1901501 A	06.06.2001
		AU776044B B2	26.08.2004
		AT313562T T	15.01.2006

WO2019046664 A1	07.03.2019	NONE	

US2016271247 A1	22.09.2016	EP3202416 A1	09.08.2017
		AU2016259320 A1	01.12.2016
		CN105727286 A	06.07.2016
		CN103025347 A	03.04.2013
		US2013034541 A1	07.02.2013
		AU2011242414 A1	29.11.2012
		WO2011130799 A1	27.10.2011
		EP2560678 A1	27.02.2013
EP2560678 A4	18.09.2013		

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2020/070245

<p>A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD C07K14/79 (2006.01) A61P11/00 (2006.01) De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.</p>																				
<p>B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA</p> <p>Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación) C07K, A61P</p> <p>Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda</p> <p>Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados) EPODOC, INVENES, WPI, NPL, BIOSIS, EMBASE, STN, INTERNET</p>																				
<p>C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Categoría*</th> <th style="width: 60%;">Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes</th> <th style="width: 30%;">Relevante para las reivindicaciones nº</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">X</td> <td>LANG, JIANSHE, et al. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans. Plos One, 2011, Vol. 6, Nº 8, páginas e23710 Resumen y páginas 1 y 2.</td> <td style="text-align: center;">1, 3-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td></td> <td style="text-align: center;">2, 5-10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>ES 2256070 T3 (AM-PHARMA B.V.) 07/08/2002, Todo el documento.</td> <td style="text-align: center;">1-10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>WO 2019/046664 A1 (APPLIED BIOLOGICAL LABORATORIES, INC.) 07/03/2019, Todo el documento.</td> <td style="text-align: center;">1-10</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>US 2016/0271247 A1 (GANter ET AL.) 22/09/2016, Todo el documento.</td> <td style="text-align: center;">1-10</td> </tr> </tbody> </table>			Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº	X	LANG, JIANSHE, et al. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans. Plos One, 2011, Vol. 6, Nº 8, páginas e23710 Resumen y páginas 1 y 2.	1, 3-4	A		2, 5-10	A	ES 2256070 T3 (AM-PHARMA B.V.) 07/08/2002, Todo el documento.	1-10	A	WO 2019/046664 A1 (APPLIED BIOLOGICAL LABORATORIES, INC.) 07/03/2019, Todo el documento.	1-10	A	US 2016/0271247 A1 (GANter ET AL.) 22/09/2016, Todo el documento.	1-10
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº																		
X	LANG, JIANSHE, et al. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans. Plos One, 2011, Vol. 6, Nº 8, páginas e23710 Resumen y páginas 1 y 2.	1, 3-4																		
A		2, 5-10																		
A	ES 2256070 T3 (AM-PHARMA B.V.) 07/08/2002, Todo el documento.	1-10																		
A	WO 2019/046664 A1 (APPLIED BIOLOGICAL LABORATORIES, INC.) 07/03/2019, Todo el documento.	1-10																		
A	US 2016/0271247 A1 (GANter ET AL.) 22/09/2016, Todo el documento.	1-10																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos <input checked="" type="checkbox"/> Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo</p>																				
<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>																			
<p>Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 05/10/2020</p>		<p>Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional. 07 de octubre de 2020 (07/10/2020)</p>																		
<p>Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Nº de fax: 91 349 53 04</p>		<p>Funcionario autorizado M. García Bueno</p> <p>Nº de teléfono 91 3497000</p>																		

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ES2020/070245

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	REGHUNATHAN, RENJI, et al. Expression profile of immune response genes in patients with severe acute respiratory syndrome.. Bmc Immunology, 2005, Vol. 6, N° 1, página 2, Todo el documento.	1-10

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2020/070245

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones según el artículo 17.2.a) por los siguientes motivos:

1. Las reivindicaciones n°s: **8-10**
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:

Las reivindicaciones 8-10 se refieren a una materia que esta Administración considera que están afectadas por las disposiciones de la Regla 67. 1 (iv) PCT, relativas a un método de tratamiento terapéutico (diagnóstico) del cuerpo humano o animal. A pesar de ello, se ha efectuado una búsqueda para estas reivindicaciones basada en los efectos atribuidos la composición.

2. Las reivindicaciones n°s:
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:

3. Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

Indicación en cuanto a la protesta

- Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
- El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2020/070245

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
ES2256070T T3	16.07.2006	US7060677 B1	13.06.2006
		PT1228097E E	31.05.2006
		WO0134641 A2	17.05.2001
		WO0134641 A3	14.02.2002
		JP2003521483 A	15.07.2003
		EP1228097 A2	07.08.2002
		EP1228097 B1	21.12.2005
		DK1228097T T3	18.04.2006
		DE60025026T T2	03.08.2006
		CA2388910 A1	17.05.2001
		CA2388910 C	07.10.2008
		AU1901501 A	06.06.2001
		AU776044B B2	26.08.2004
		AT313562T T	15.01.2006
-----	-----	-----	-----
WO2019046664 A1	07.03.2019	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----
US2016271247 A1	22.09.2016	EP3202416 A1	09.08.2017
		AU2016259320 A1	01.12.2016
		CN105727286 A	06.07.2016
		CN103025347 A	03.04.2013
		US2013034541 A1	07.02.2013
		AU2011242414 A1	29.11.2012
		WO2011130799 A1	27.10.2011
		EP2560678 A1	27.02.2013
		EP2560678 A4	18.09.2013
-----	-----	-----	-----