

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 940 736**

21 Número de solicitud: 202131044

51 Int. Cl.:

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 38/01 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

09.11.2021

43 Fecha de publicación de la solicitud:

10.05.2023

Fecha de concesión:

12.09.2023

45 Fecha de publicación de la concesión:

19.09.2023

73 Titular/es:

**NTD LABS, S.L.U. (100.0%)
AVDA. ABAD MARCET 43, 1-4
08225 TERRASSA (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

LOPEZ ZARCO, Guillermo

74 Agente/Representante:

GALLEGO JIMÉNEZ, José Fernando

54 Título: **USO COMBINADO DE IMIQUIMOD Y DE UN HIDROLIZADO DE CASEÍNA PARA EL TRATAMIENTO DE CONDILOMAS**

57 Resumen:

Uso combinado de imiquimod y de un hidrolizado de caseína para el tratamiento de condilomas.

La presente invención divulga una combinación de imiquimod y de un hidrolizado de caseína para su uso en el tratamiento de condilomas, en donde dicho hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de los péptidos que poseen una prolina carboxi terminal es más de dos veces la fracción molar de prolina en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado. Asimismo, se divulga una composición farmacéutica para administración tópica que comprende imiquimod y un hidrolizado de caseína como principios activos y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de los péptidos que poseen una prolina carboxi terminal, es más de dos veces la fracción molar de prolina, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

ES 2 940 736 B2

DESCRIPCIÓN

USO COMBINADO DE IMIQUIMOD Y DE UN HIDROLIZADO DE CASEÍNA PARA EL TRATAMIENTO DE CONDILOMAS

5 Campo de la técnica

La presente invención se refiere al tratamiento de verrugas genitales (condilomas), más concretamente, se refiere al uso combinado de imiquimod y un hidrolizado de caseína para el tratamiento de condilomas.

Estado de la técnica anterior

10 Una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección por el virus del papiloma humano (HPV) son las verrugas genitales o anogenitales, también denominadas condiloma acuminado o simplemente condiloma. Se trata de unas pápulas carnosas, generalmente del color de la piel, que aparecen en la región anogenital.

15 De entre los más de 100 tipos distintos de HPVs identificados hasta la fecha, se considera que los tipos 6 y 11 son los responsables de la mayoría de condilomas. Las infecciones por HPV se consideran una enfermedad viral de transmisión sexual y, en adultos, los condilomas se transmiten generalmente exclusivamente por contacto sexual.

20 El abordaje terapéutico habitual de los condilomas incluye diversos tratamientos farmacológicos en forma tópica, entre los cuales, la podofilotoxina, sinecatequinas e imiquimod son los más comunes. En el artículo Jung *et al.*, *Topically applied treatments for external genital warts in nonimmunocompromised patients: a systematic review and network meta-analysis*, Br. J. Dermatol., 2020, 183, 24-36, se revisan de forma comparativa las diversas alternativas disponibles y se concluye que, por ejemplo, una solución de podofilotoxina al 0,5% es significativamente más efectiva que una crema al 5% de imiquimod
25 para en la eliminación de verrugas, pero tiene la desventaja de estar asociada a una mayor proporción de efectos adversos; por otro lado, una loción de sinecatequinas al 15% es significativamente menos eficaz que imiquimod 5%; adicionalmente, se constató que las formulaciones de imiquimod al 2,5% o al 3,5% muestran una eficacia significativamente menor que una al 5%. Por otra parte, se determinó que los porcentajes de recurrencia eran similares
30 para todos los tratamientos.

Existen también otras alternativas no farmacológicas para la eliminación de condiloma, por ejemplo, la crioterapia, mediante la aplicación de nitrógeno líquido. Así mismo, puede optarse por una resección quirúrgica de la verruga, según diversas alternativas, entre ellas, la electrocauterización y la terapia con láser. También pueden emplearse métodos químicos
35 destructivos, por ejemplo, con los ácidos tricloroacético o bicloroacético, si bien dichos tratamientos provocan irritación y no son eficaces de forma uniforme.

A fecha de hoy, los tratamientos quirúrgicos son los únicos que pueden proporcionar índices de remisión prácticamente del 100%, si bien tienen la desventaja de ser tratamientos agresivos y de que pueden derivar en la aparición de cicatrices y recurrencia. Así, a pesar de
40 los tratamientos sugeridos hasta ahora, la eliminación quirúrgica de los condilomas continúa siendo el principal tratamiento de elección (Mistrangelo *et al.*, *Minerva Chir.*, 2018, 73 (1), 100-106).

Sea cual sea el tratamiento elegido, se calcula que la tasa de recurrencia global suele ser al menos de un 20-30%, observándose la mayoría de recidivas entre los tres y seis meses tras la finalización del tratamiento, mientras que tras 1-2 años disminuye el riesgo de recidivas. En general, se recomienda tratar los condilomas recidivados con los mismos tratamientos primarios que resultaron eficaces (AEPCC-Guía, Condilomas acuminados, Publicaciones AEPCC, noviembre 2015).

Por lo tanto, persiste la necesidad de disponer de un tratamiento efectivo para la eliminación de condilomas, que sea capaz de proporcionar una completa remisión de las verrugas, así como de evitar la recurrencia de las mismas, que no sea invasivo y en el que se minimicen los efectos secundarios y las posibles secuelas derivadas del tratamiento.

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es la combinación de imiquimod y de un hidrolizado de caseína para su uso en el tratamiento de condilomas.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica para administración tópica que comprende la combinación de imiquimod y de un hidrolizado de caseína.

Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es la combinación de imiquimod y de un hidrolizado de caseína para su uso en el tratamiento de condilomas, en donde dicho hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de los péptidos que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado.

Los autores de la presente invención han desarrollado una nueva terapia para el tratamiento de condilomas, basada en la combinación de imiquimod y un hidrolizado específico de la caseína, que proporciona una mayor eficacia en la eliminación de condilomas en comparación con las terapias farmacológicas disponibles hasta la fecha, consiguiéndose una remisión completa de las verrugas y la ausencia de recurrencias en los pacientes afectados de condiloma.

Definiciones

A lo largo de la presente descripción, así como en las reivindicaciones, las expresiones en singular, generalmente precedidas por los artículos "un", "una", "el" o "la" pretenden incluir también las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, los valores numéricos precedidos por el término "aproximadamente" pretenden incluir el valor indicado exacto y también una cierta variación alrededor de dicho valor, en particular, una variación de $\pm 5\%$ de la cantidad indicada. Los rangos numéricos, definidos por los límites inferior y superior de los mismos, se entiende que incluyen también los valores de dichos límites.

A lo largo de la presente descripción, así como en las reivindicaciones, los porcentajes están generalmente en peso (% p, % p/p), a no ser que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, el porcentaje de los diversos componentes de las formulaciones descritas se refiere a la proporción en peso de los mismos relativa al peso total de la composición. Sin embargo, los porcentajes que definen la composición peptídica del hidrolizado de caseína se refieren claramente a la fracción molar, y en este caso concreto ya se sobreentiende que no son porcentajes en peso.

Condilomas

Los condilomas, como es bien conocido por el experto en la materia, son unas verrugas anogenitales benignas causadas por el virus del papiloma humano (HPV). A lo largo de la presente descripción, los términos condiloma, condiloma acuminado, verrugas genitales, verrugas venéreas o verrugas anogenitales pueden utilizarse indistintamente.

Como es bien conocido, la mayoría de condilomas son causados por los genotipos 6 y 11 del HPV si bien, con menor frecuencia, otros genotipos pueden también estar implicados en la aparición de condilomas (8, 13, 30, 32, 42, 43, 44, 54, 55, 70). Los condilomas se transmiten principalmente por contacto sexual, con un alto índice de transmisibilidad. Los principales factores de riesgo para contraer condilomas son el número de parejas sexuales y el inicio precoz de las relaciones sexuales. Así mismo, es una patología particularmente frecuente en pacientes inmunodeprimidos. (AEPCC-Guía, Condilomas acuminados, Publicaciones AEPCC, noviembre 2015).

Los condilomas se presentan a menudo en aglomeraciones y pueden ser muy pequeñas o pueden extenderse en grandes masas sobre el área genital o anal.

En general las verrugas son asintomáticas, pero en algunos pacientes producen prurito, ardor o molestias. En los hombres, las verrugas se localizan con mayor frecuencia debajo del prepucio, sobre el surco coronal, dentro del meato uretral y sobre el cuerpo del pene, aunque también pueden aparecer alrededor del ano y en el recto. En las mujeres, las verrugas aparecen con mayor frecuencia en la vulva, la pared vaginal, el cuello uterino y el periné, aunque la uretra y la región anal también pueden verse afectadas (Manual Merck, versión para profesionales, <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional>).

El diagnóstico de los condilomas está bien establecido, como se describe, por ejemplo, en la Guía AEPCC, antes citada, e incluye técnicas como la exploración física, biopsia y diagnóstico molecular.

Tratamiento de los condilomas

En el contexto de la presente invención el término "tratamiento" de condilomas se refiere al uso de la combinación de la invención con finalidad curativa, una vez se ha diagnosticado la aparición de las verrugas anogenitales (condilomas). Por curación se entiende o bien la desaparición completa de la lesión, o bien su mitigación o mejora, por ejemplo, la disminución del número de los condilomas o el área lesional presente.

El tratamiento del condiloma también se refiere a la prevención de la aparición de recidivas una vez desaparece el condiloma. La aparición de recidivas es frecuente en estas lesiones provocadas por el virus del papiloma humano ya que éste, puede permanecer en estado latente asintomático en el individuo infectado durante períodos prolongados.

En el contexto de la presente invención, el tratamiento de condiloma se circunscribe al tratamiento a seres humanos.

Imiquimod

El imiquimod ([1-(2-metilpropil)-1H-imidazol[4,5-c]quinolin-4 amina], número CAS 99011-02-6) es un fármaco inmunomodulador que incrementa la respuesta inmune local mediada por interferón y otras citoquinas.

- 5 El imiquimod es una sustancia bien conocida, que puede prepararse por métodos ya conocidos, descritos en la literatura, por ejemplo, tal como se describe en el libro D. Lednicher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Volume 5, John Wiley & Sons, 1995, 170-181, o como se describe en la patente estadounidense US4689338. Por otra parte, el imiquimod está ampliamente disponible en forma comercial a partir de diversos suministradores.
- 10 El imiquimod, administrado en forma tópica, está indicado para el tratamiento del condiloma. Así, por ejemplo, el medicamento Aldara® es una crema de imiquimod al 5% autorizada por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de condiloma acuminado. La pauta de aplicación sugerida es de tres veces a la semana, hasta la desaparición de las verrugas genitales o perianales visibles o durante un máximo de 16 semanas por cada episodio de
- 15 verrugas.

Hidrolizado de caseína

- El hidrolizado de caseína es un hidrolizado específico que se caracteriza porque la fracción molar de los péptidos de dicho hidrolizado que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de
- 20 caseína empleado para generar el hidrolizado.

Como es bien conocido, la caseína, origen del hidrolizado de la invención, engloba a un grupo de fosfoproteínas presentes en la leche y que constituye aproximadamente un 3% de la leche bovina. Los principales componentes de la caseína son la alfa-, beta-, gamma- y kappa-caseínas, de las cuales la beta caseína es la fracción mayoritaria de la leche bovina.

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

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

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

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

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

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

5 En el marco de la presente invención, cuando se habla de fracción molar de péptidos, por péptidos se entienden aquellos cuya masa molecular está comprendida entre 400 y 2000 Dalton, los cuales pueden ser determinados, por ejemplo, según el método de cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS) descrito en la sección de Materiales y Métodos de la citada solicitud de patente internacional WO-A-02/45524.

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

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

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

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

40 La solicitud de patente internacional WO-A-2015/125067 describe el uso del hidrolizado de caseína de la invención para la prevención y el tratamiento de diversas infecciones virales, entre ellas, las originadas por el virus del papiloma humano. En el ejemplo 7 se describe el uso oral de dicho hidrolizado en cuatro pacientes varones afectados de condiloma.

Un hidrolizado de caseína según las características arriba descritas se puede encontrar de forma comercial bajo la denominación PeptoPro® (DSM), para enriquecer el contenido proteico de alimentos y bebidas.

45 Además, un hidrolizado de caseína según estas características también se encuentra disponible de forma comercial bajo la denominación HuPaVir®, para el tratamiento y prevención de infecciones por HPV, incluyendo el tratamiento de condilomas.

Uso combinado de imiquimod y el hidrolizado de caseína

Tal como se describe en el Ejemplo 3, los autores de la presente invención han observado que el tratamiento de condilomas con la combinación de imiquimod y el hidrolizado de caseína da lugar a unos excelentes resultados, obteniéndose una resolución total de condilomas en el 100% de los pacientes, ya a partir de las 12 semanas de tratamiento. Esto contrasta con los resultados obtenidos con los tratamientos individuales, con los que, con este mismo tiempo de tratamiento, solamente se alcanza la remisión total en el 58% (imiquimod) o en el 50% (hidrolizado de caseína) de los pacientes tratados. Además, ninguno de los pacientes tratados con la combinación experimentó recurrencias transcurridos 6 meses desde el inicio del tratamiento.

Estos resultados son sorprendentes, a la vez que esperanzadores de cara a disponer de un tratamiento efectivo, seguro y mínimamente invasivo de las verrugas anogenitales, ya que hasta la fecha el único tratamiento capaz de conseguir un 100% remisión total es la cirugía.

Además, debido a que el hidrolizado de caseína es un producto totalmente inocuo, derivado de la hidrólisis de la caseína procedente de la leche bovina y usado incluso habitualmente como suplemento dietético, el uso según la presente invención presenta la ventaja de que se consigue incrementar notablemente la eficacia del imiquimod sin efectos secundarios añadidos, como podría suceder eventualmente con el uso añadido de otros antivirales. Además, ello permite, si se considera conveniente de cara a la prevención de recurrencias, mantener de forma completamente segura el tratamiento con el hidrolizado de caseína por sí solo durante períodos prolongados, una vez conseguida la remisión del condiloma con la combinación de la invención.

El uso combinado de imiquimod y del hidrolizado de caseína para el tratamiento de condilomas, según la presente invención, generalmente puede prolongarse durante un período de aproximadamente 6 meses como máximo por cada episodio de condiloma tratado, o bien el tratamiento puede interrumpirse antes, una vez ya desaparecido el condiloma. Preferiblemente, el período del tratamiento conjunto es de aproximadamente 5 meses como máximo, más preferiblemente de aproximadamente 4 meses como máximo y aún más preferiblemente de aproximadamente 16 semanas como máximo por cada episodio de condiloma tratado, de acuerdo a las recomendaciones generalmente aplicables para el imiquimod tópico.

Opcionalmente, una vez finalizado el tratamiento conjunto con imiquimod e hidrolizado de caseína, bien por haber llegado al máximo período aconsejado para imiquimod o bien por haber desaparecido las verrugas, puede continuarse la administración del hidrolizado de caseína por sí solo, sin combinarse con imiquimod, durante un período de tiempo adicional que puede estar comprendido entre unas pocas semanas y varios meses, por ejemplo, durante entre 1 y 10 semanas adicionales, o entre 1 y 12 meses adicionales. Tal como se ha indicado anteriormente, el hidrolizado de caseína es un producto de origen natural, totalmente inocuo, que no provoca efectos secundarios indeseados, y su uso prolongado posterior puede contribuir a la prevención de recurrencias del condiloma.

De acuerdo al uso de la presente invención, el imiquimod se administra típicamente por vía tópica.

Para ello, se emplea una composición farmacéutica de imiquimod adecuada para su administración tópica, por ejemplo, en forma de crema o pomada, entre otras posibles opciones, con un contenido de imiquimod generalmente comprendido entre el 2% y el 8%, preferiblemente comprendido entre el 3% y el 5%, por ejemplo, de aproximadamente el 5%.

La pauta de administración de imiquimod en forma tópica puede ajustarse a cada caso particular. Por ejemplo, puede administrarse una vez al día, o bien en días alternos, o 1 vez por semana, o 2 veces por semana, o 3 veces por semana, o 4 veces por semana, o 5 veces por semana. Una pauta preferida es 3 veces por semana.

- 5 La composición tópica de imiquimod se administra de forma habitual, como ya es conocido para las formas comerciales autorizadas de este fármaco. Típicamente, se administra una capa fina de la composición que se extiende sobre la superficie de la verruga y, preferiblemente, tras cada administración, debe procurarse que el producto se mantenga en contacto con las verrugas un tiempo suficiente, típicamente comprendido entre 6 y 10 horas, por lo que se recomienda su aplicación previamente al reposo nocturno.

En una realización de la invención el imiquimod se administra por vía tópica y el hidrolizado de caseína se administra por vía oral.

- 15 En otra realización de la invención el imiquimod se administra por vía tópica y el hidrolizado de caseína se administra también por vía tópica y, opcionalmente, adicionalmente también se administra simultáneamente el hidrolizado de caseína por vía oral.

- 20 Según el uso combinado de la presente invención, cuando el hidrolizado de caseína se administra por vía oral, típicamente se emplea una dosis oral diaria comprendida entre 1 g y 30 g, preferiblemente comprendida entre 2 g y 20 g, más preferiblemente comprendida entre 3 g y 15 g, aún más preferiblemente comprendida entre 4 g y 10 g, por ejemplo, la dosis se puede elegir entre aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 gramos de hidrolizado por día. Dicha dosis diaria puede repartirse entre de 1 a 3 tomas al día, preferiblemente se administra en una única toma al día. Una pauta particularmente preferida es una dosis diaria de aproximadamente 6 g de hidrolizado de caseína tomados en una única administración.

- 25 Cuando el hidrolizado de caseína se administra de forma tópica, al igual que el imiquimod, una opción es administrar ambas sustancias separadamente, es decir, usando dos formulaciones tópicas independientes. De esta manera, puede adaptarse la pauta de administración de forma más versátil a las necesidades específicas de cada paciente. Por ejemplo, la pauta de administración de imiquimod puede elegirse entre una vez al día, o bien en días alternos, o 1 vez por semana, o 2 veces por semana, o 3 veces por semana, o 4 veces por semana, o 5 veces por semana; y la pauta de administración del hidrolizado de caseína puede elegirse, por ejemplo, entre una vez al día, o bien en días alternos, o 1 vez por semana, o 2 veces por semana, o 3 veces por semana, o 4 veces por semana, o 5 veces por semana. Una posible opción es alternar ambos tratamientos, en días alternos, pero cualquier otra combinación puede ser válida. Un experto en la materia no tendrá dificultad en diseñar una
- 30 pauta adecuada combinando ambos productos. Típicamente, la pauta de administración se ajustará de manera que no se supere el máximo recomendable para imiquimod, por lo que una pauta preferida es administrar imiquimod 3 veces por semana, distribuidos a lo largo de la semana, y el hidrolizado de caseína el resto de días, hasta un total de 4 veces por semana.

- 40 Típicamente, se emplea una composición farmacéutica del hidrolizado de caseína adecuada para su administración por vía tópica, por ejemplo, en forma de crema o pomada, entre otras posibles opciones, con un contenido del hidrolizado de caseína generalmente comprendido entre el 5% y el 25%, preferiblemente comprendido entre el 7% y el 15%.

- 45 Cuando el hidrolizado de caseína se administra de forma tópica, otra opción es que el imiquimod y el hidrolizado de caseína se combinan en una única formulación tópica, por ejemplo, en forma de crema o pomada, que comprende ambas sustancias. Esta opción puede resultar más conveniente para el paciente, de cara a reducir el número de aplicaciones del producto y así favorecer también un mejor cumplimiento terapéutico. La pauta de

administración del producto tópico combinado puede ser la misma ya descrita para el imiquimod, por ejemplo, una vez al día, o bien en días alternos, o 1 vez por semana, o 2 veces por semana, o 3 veces por semana, o 4 veces por semana, o 5 veces por semana, preferiblemente 3 veces por semana.

- 5 Típicamente, se emplea una composición farmacéutica adecuada para su administración
tópica que comprende simultáneamente imiquimod y el hidrolizado de caseína, por ejemplo,
en forma de crema o pomada, entre otras posibles opciones, con un contenido de imiquimod
generalmente comprendido entre el 2% y el 8%, preferiblemente entre el 3% y el 5% y más
preferiblemente aproximadamente del 5% y un contenido del hidrolizado de caseína
10 comprendido entre el 5% y el 25%, más preferiblemente comprendido entre el 7 % y el 15%.

Adicionalmente, además de administrar ambas sustancias por vía tópica, el tratamiento
puede complementarse con la administración del hidrolizado de caseína también por vía oral,
según la misma pauta de dosificación antes descrita.

- 15 Tal como se ha indicado anteriormente, opcionalmente, una vez finalizado el tratamiento
conjunto con imiquimod e hidrolizado de caseína, bien se administre éste último por vía oral,
tópica o ambas, puede continuarse la administración del hidrolizado de caseína por sí solo,
sin combinarse con imiquimod, durante un período de tiempo adicional que puede estar
comprendido entre unas pocas semanas y varios meses, por ejemplo, durante entre 1 y 10
semanas adicionales, o entre 1 y 12 meses adicionales. Durante este período adicional, el
20 hidrolizado de caseína puede utilizarse en forma oral y/o tópica, preferiblemente por vía oral.

- La combinación de imiquimod y el hidrolizado de caseína, según el uso de la presente
invención, puede complementarse opcionalmente con otras sustancias conocidas que
favorecen el fortalecimiento del sistema inmune y que pueden, por tanto, contribuir a la
eliminación de condilomas causados por el HPV. Por ejemplo, durante el tratamiento, puede
25 incrementarse la ingestión de vitaminas como A, B₆, B₁₂, C, D, E y folato, micronutrientes como
zinc, hierro, cobre, magnesio y selenio, o ácidos grasos omega-3 como los ácidos
eicosapentaenoico y docosahexaenoico, bien utilizando suplementos dietéticos adecuados o,
eventualmente, combinando dichos nutrientes en formulaciones orales del hidrolizado de
caseína.

30 Composiciones farmacéuticas

Según se ha descrito anteriormente, en el uso combinado según la presente invención, el
imiquimod típicamente se administra en forma tópica mientras que el hidrolizado de caseína
puede administrarse en forma oral o en forma tópica.

- 35 Para ello, ambos principios activos se formulan de la forma más conveniente para cada pauta
terapéutica específica.

- La composición o composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso según la presente
invención son todas aquellas aptas para su administración por vía oral, o por vía tópica y son
generalmente composiciones convencionales, que pueden prepararse empleando métodos
habituales, bien conocidos por el experto en la materia, como los que se describen en
40 manuales de tecnología farmacéutica como, por ejemplo, en los libros *Remington The Science
and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2000 [ISBN:
0-683-306472], o en M.E. Aulton y K.M.G. Taylor, *Aulton's Pharmaceutics, the design and
manufacture of medicines*, 4th edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2013 [ISBN: 978-0-7020-
4290-4], entre otros.

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

- 5 El imiquimod se formula típicamente según una composición para uso tópico. En una realización de la invención, el hidrolizado de caseína también se formula según una composición tópica independiente. En otra realización de la invención, imiquimod y el hidrolizado de caseína se formulan en una única formulación tópica combinada.

10 Puede utilizarse cualquier forma farmacéutica adecuada para la administración tópica, ya sea en forma sólida, líquida o semisólida. Las composiciones sólidas para administración tópica están generalmente en forma de polvos, y pueden incluir un vehículo adecuado, como, por ejemplo, talco, sílice, o celulosa microcristalina, entre otros. Las composiciones líquidas aptas para administración tópica pueden prepararse mediante disolución o dispersión del o los principio(s) activo(s) en un vehículo adecuado como, por ejemplo, agua, alcoholes, glicoles, o sus mezclas, y son, por ejemplo, lociones, linimentos, o tinturas; o bien dicha composición líquida puede utilizarse para impregnar un soporte, en forma de apósito o vendaje que se aplica sobre la zona afectada; o alternativamente la composición líquida puede pulverizarse sobre el área afectada mediante pulverizadores de bomba o en aerosol. Otras formas de administración tópica son composiciones semisólidas, como cremas, geles, pomadas o pastas.

Preferiblemente, se utilizan composiciones en forma de crema, gel, pomada o pasta, más preferiblemente en forma de crema o pomada.

Algunos ejemplos ilustrativos de los excipientes y vehículos habitualmente utilizados para preparar formulaciones tópicas líquidas o semisólidas son: disolventes como agua, alcohol, aceite de almendras, aceite de ricino, aceite de colza, glicerina, entre otros; tampones como dietanolamina, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, citrato potásico, bicarbonato sódico, citrato sódico dihidrato, entre otros, y sus mezclas; modificadores de la viscosidad como ácido algínico, bentonita, carbómeros, carragenina, gelatina, glicerina, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, maltodextrina, alcohol polivinílico, alginato sódico, tragacanto, goma arábiga, o goma xantana, entre otros y sus mezclas; emulsionantes como estearato cálcico, alcohol cetílico, palmitoestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerina, lecitina, ácido oléico, poloxámeros, laurilsulfato sódico, polisorbatos, esteres de sorbitán, derivados de aceite de ricino polietoxilado, o cera emulsionante, entre otros, y sus mezclas; agentes suspensores como goma xantana, goma guar, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica o cálcica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil alginato, celulosa microcristalina o en polvo, sílice coloidal anhidra, dextrinas, gelatinas, caolín, silicato alumínico magnésico, maltitol, povidona, esteres de sorbitán, o tragacanto, entre otros, y sus mezclas; humectantes como cloruro de benzalconio, docusato sódico, laurilsulfato sódico, esteres de sorbitán, estearatos polietoxilados, o ésteres grasos polietoxilados de sorbitán, entre otros, y sus mezclas; emolientes como aceite de almendras, aceite de ricino, aceite de coco, ésteres grasos de glicerina o alcohol isopropílico, alcohol cetílico, alcohol cetoestearílico, alcohol estearílico, alcohol oleico, lecitina, lanolina, o triglicéridos de cadena media, entre otros, y sus mezclas; conservantes como cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, bronopol, parabenos, benzoato sódico, propionato sódico, ácido sórbico, o timerosal, entre otros, y sus mezclas; o mezclas de los anteriores.

El experto en la materia no tendrá dificultad en elegir y combinar los excipientes más adecuados para preparar las formulaciones tópicas que comprenden imiquimod, o el hidrolizado de caseína o una combinación de ambos como principios activos.

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

Las cremas, como es bien conocido por el experto en tecnología farmacéutica, son emulsiones semisólidas, que pueden ser del tipo aceite-en-agua (o/w) o del tipo agua-en-aceite (w/o), formuladas a partir de una fase oleosa, una fase acuosa y uno o más agentes emulsionantes. La fase oleosa está constituida por un vehículo que puede ser, por ejemplo, parafina líquida, o un aceite vegetal como, por ejemplo, de ricino, de almendras, de cacahuete, de sésamo, de semilla de algodón, de oliva, de colza, de soja, de cártamo o de maíz.

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

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

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

Cuando la formulación comprende un aceite vegetal, puede emplearse ventajosamente un aceite rico en ácidos grasos omega-3, como son los aceites de colza, de oliva o de soja, por ejemplo, por su conocida actividad estimulante del sistema inmune.

La cantidad de principio activo en dichas formulaciones tópicas es variable, en función del tipo de formulación. Por ejemplo, para una composición tópica de imiquimod, por ejemplo, en forma de crema, gel, pomada o pasta, la cantidad de imiquimod está típicamente comprendida entre el 2% y el 8%, preferiblemente comprendida entre el 3% y el 5%. Una composición preferida tiene una proporción de imiquimod del 5%.

Composiciones tópicas de imiquimod adecuadas para su uso combinado con un hidrolizado de caseína según la presente invención se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente europea EP-A-0376534. En esta solicitud de patente se describe la preparación de composiciones de imiquimod para uso tópico que comprenden un ácido graso, por ejemplo, ácido isoesteárico o ácido oleico, para favorecer la penetración del principio activo.

Así mismo, para el uso según la presente invención puede utilizarse una composición tópica de imiquimod disponible comercialmente, por ejemplo, el medicamento Aldara® 5% crema u otros medicamentos equivalentes.

Para una composición tópica del hidrolizado de caseína, por ejemplo, en forma de crema, gel, pomada o pasta, la cantidad de hidrolizado está típicamente comprendida entre el 5% y el 25%, y más preferiblemente comprendida entre el 7 % y el 15%.

- 5 En una realización de la invención, imiquimod y el hidrolizado de caseína se administran ambos en forma tópica en una única formulación combinada. Ello permite una administración más conveniente de ambas sustancias y un mejor cumplimiento terapéutico.

- 10 Forma parte de la presente invención una composición farmacéutica para administración tópica que comprende imiquimod y un hidrolizado de caseína como principios activos y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de los péptidos que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado.

En una realización preferida, la composición se elige entre crema, gel, pomada y pasta, preferiblemente entre una crema y una pomada.

- 15 Preferiblemente, la composición tópica combinada comprende entre el 2% y el 8% de imiquimod, preferiblemente entre el 3% y el 5% y más preferiblemente aproximadamente el 5% de imiquimod y entre el 5% y el 25% del hidrolizado de caseína, más preferiblemente entre el 7 % y el 15%.

- 20 En una realización de la invención, el hidrolizado de caseína se administra a los pacientes por vía oral. Puede administrarse dicho hidrolizado directamente, sin combinarse con otros aditivos, como un sólido pulverulento; o, preferiblemente, puede combinarse con al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable, en forma de una composición farmacéutica.

- 25 Es adecuada cualquier tipo de composición farmacéutica para administración oral. Como las dosis preferidas a administrar son relativamente elevadas, de varios gramos, preferiblemente se emplean composiciones sólidas en forma de polvo o granulado, o bien líquidas, en forma de solución, suspensión, o jarabe, por ejemplo, si bien otras formas de administración oral, como cápsulas o comprimidos, también pueden utilizarse. Preferiblemente el hidrolizado de caseína de la invención para administración oral se formula en forma de polvo o granulado.

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

5 como sílice coloidal, dextrina, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hipromelosa, polietilenglicol, trehalosa, goma xantana, entre otros, y sus mezclas; agentes suspensores como goma xantana, goma guar, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica o cálcica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil alginato, celulosa microcristalina o en polvo, sílice coloidal anhidra, dextrinas, gelatinas, caolín, silicato alumínico magnésico, maltitol, povidona, ester de sorbitán, o tragacanto, entre otros, y sus mezclas; agentes estabilizantes como goma guar, goma xantana, ácido algínico, ácido ascórbico, estearato cálcico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, etilcelulosa, lecitina, 10 monoetanolamina, cloruro de potasio, povidona, sorbitol, o xilitol, entre otros, y sus mezclas; aromatizantes como maltol, vainillina, vainillina de etilo, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etil maltol, ácido tartárico, menta, aromas frutales artificiales o naturales, entre otros, y sus mezclas; edulcorantes como sorbitol, maltitol, manitol, dextrosa, maltosa, xilitol, sacarina, sacarosa, sucralosa, aspartamo, acesulfamo potásico, o trehalosa, entre otros, y sus mezclas; 15 colorantes como curcumina, lactoflavina, óxidos de hierro (rojo, amarillo o negro), caramelo, fosfato de lactoflavina, rojo cochinilla, dióxido de titanio, o carotenos, entre otros, y sus mezclas; o mezclas de los anteriores.

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

El polvo se prepara habitualmente por mezcla del hidrolizado de caseína en forma pulverulenta con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, generalmente elegido entre edulcorantes, aromatizantes, colorantes, y sus mezclas. Preferiblemente, la 25 composición en forma de polvo contiene una cantidad del hidrolizado de caseína comprendida entre el 70% y el 99%, y más preferiblemente comprendida entre el 80% y el 95%, expresada como porcentaje en peso respecto al peso total de la composición.

El granulado consiste en partículas de polvo que se han agregado para formar partículas mayores, y se preparan según procedimientos que son bien conocidos por el experto en la materia, como granulación por vía seca o por vía húmeda.

30 Las composiciones en forma de polvo o granulado se toman habitualmente previa disolución o dispersión en agua u otro líquido.

La composición en polvo o granulado puede presentarse, por ejemplo, en un envase a granel como, por ejemplo, en bote de vidrio de boca ancha, de manera que se toma cada vez la dosis necesaria para cada administración, preferiblemente mediante la ayuda de una medida o 35 dosificador para medir la dosis a administrar, o, preferiblemente, se puede presentar en forma de sobres monodosis, que contienen ya la dosis unitaria apropiada para la administración oral. Dichos sobres pueden ser de papel o bien laminados de aluminio o plástico. Preferiblemente, la dosis unitaria oral comprende entre 1 y 30 g del hidrolizado de caseína, más preferiblemente entre 3 y 15 g, aún más preferiblemente entre 4 y 10 g. Una dosis particularmente preferida 40 es de aproximadamente 6 g de hidrolizado.

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

Ejemplos**Ejemplo 1.- Preparación de una composición del hidrolizado de caseína para administración oral en forma de polvo**

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

5

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

TABLA 1

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

Cada sobre monodosis contenía 6 g del hidrolizado de caseína.

10 **Ejemplo 2.- Preparación de una crema al 5% de imiquimod y al 15% del hidrolizado de caseína**

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

Ingredientes	% (peso)
<u>Fase oleosa</u>	
Imiquimod	5,0
Hidrolizado de caseína	15,0
Ácido isoesteárico	5,0
Petrolatum	10,0
Alcohol bencílico	2,0
Alcohol cetílico	2,0
Alcohol estearílico	2,5
Polisorbato 60	2,5
Goma xantana	0,5
Estearato de sorbitán	0,5
<u>Fase acuosa</u>	
Glicerina	2,0
Metilparabeno	0,2
Etilparabeno	0,02

Agua purificada	q.s. 100%
-----------------	-----------

TABLA 2

Para preparar la composición se mezclaron por un lado los ingredientes de la fase oleosa, calentando hasta unos 75°C. Por otra parte, se mezclaron los ingredientes de la fase acuosa, bajo agitación constante y también calentando a aproximadamente 75°C. Se añadió la fase acuosa sobre la oleosa, y el conjunto se emulsionó con un homogeneizador Ultra-Turrax a 8000 rpm durante aproximadamente 5 minutos y luego la emulsión se agitó en un mezclador de palas a 400 rpm durante aproximadamente 15 minutos, y se dejó enfriar la crema hasta temperatura ambiente.

Ejemplo 3.- Uso combinado de imiquimod tópico e hidrolizado de caseína oral para el tratamiento de condiloma

Se evaluó la eficacia de la combinación de imiquimod y un hidrolizado de caseína, según las características definidas en la presente invención, para el tratamiento de pacientes con condilomas. Concretamente, se evaluó si la suplementación por vía oral con el hidrolizado de caseína en pacientes tratados con imiquimod tópico al 5% producía una mejora de la eficacia del tratamiento (tasa de resolución completa de condilomas) y/o reducía las recurrencias (tasa de recurrencias) tras el mismo.

Se realizó un ensayo clínico controlado, observacional, que incluyó 44 pacientes mujeres afectados de condilomas, que se dividieron en dos grupos:

- *Grupo imiquimod (I)* (24 pacientes): tratados con imiquimod en crema al 5% (3 veces por semana durante hasta 16 semanas).
- *Grupo imiquimod + hidrolizado de caseína (I+C)* (20 pacientes): tratados con imiquimod en crema al 5% (3 veces por semana durante hasta 16 semanas) más hidrolizado de caseína oral (6 g una vez al día, durante 6 meses).

Se realizó así mismo un ensayo clínico controlado, observacional con 20 pacientes afectados de condiloma (*Grupo hidrolizado de caseína (C)*) que fueron tratados solamente con el hidrolizado de caseína oral durante 6 meses (6 gramos, una vez al día).

En el estudio se empleó un hidrolizado de caseína disponible de forma comercial (HuPaVir®) y una crema de imiquimod al 5% disponible de forma comercial (Aldara® 5% crema).

En la Tabla 3 se muestra comparativamente la eficacia de los tres tratamientos. Concretamente, se incluye la evaluación de los pacientes a las 4, 8, 12 y 16 semanas después de iniciado el tratamiento, así como después de 6 meses (para el grupo C algunos puntos no están disponibles) donde se contabilizó el porcentaje de pacientes con resolución total de los condilomas durante el tratamiento (hasta las 16 semanas) y la tasa de recurrencia 6 meses después de iniciarse el tratamiento.

Grupo	Tasa resolución total de condilomas (%)				Tasa recurrencia (%)
	4 sem.	8 sem.	12 sem.	16 sem.	6 meses
I	8,33	28,57	58,33	72,72	14,3
C	nd	nd	50,00	55,00	0
I+C	30	68,42	<u>100,00</u>	<u>100,00</u>	<u>0</u>

10 TABLA 3

De los resultados se desprende que ni el tratamiento con imiquimod solo ni el tratamiento con el hidrolizado de caseína solo son capaces de conseguir una tasa del 100% en la resolución de condilomas. En cambio, con el tratamiento combinado según la presente invención, se consigue una resolución completa de los condilomas en todos (100%) los pacientes tratados ya a las 12 semanas de tratamiento. Además, no se observó ninguna recurrencia tras 6 meses.

REIVINDICACIONES

- 1.- Combinación de imiquimod y de un hidrolizado de caseína para su uso en el tratamiento de condilomas, en donde dicho hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de los péptidos que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado.
5
- 2.- Combinación para uso según la reivindicación 1, caracterizada porque la fracción molar de los péptidos en dicho hidrolizado que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es al menos tres veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado.
10
- 3.- Combinación para uso según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la longitud media de los péptidos en el hidrolizado de caseína está comprendida entre 3 y 9 aminoácidos.
- 4.- Combinación para uso según la reivindicación 1, caracterizada porque la fracción molar de péptidos con una prolina carboxi terminal en el hidrolizado de caseína es de al menos el 25%.
- 5.- Combinación para uso según la reivindicación 4, caracterizada porque la fracción molar de péptidos con una prolina carboxi terminal en el hidrolizado de caseína está comprendida entre el 30% y el 70%.
15
- 6.- Combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el hidrolizado de caseína presenta la siguiente composición de aminoácidos: entre 54-64 de lisina, entre 22-30 de metionina, entre 25-33 de treonina, entre 18-26 de histidina, entre 26-34 de arginina, entre 46-56 de valina, entre 34-42 de isoleucina, entre 70-80 de leucina, entre 33-41 de fenilalanina, entre 45-55 de la suma de ácido aspártico y asparagina, entre 160-180 de la suma de glutamina y ácido glutámico, entre 20-26 de alanina, entre 80-90 de prolina, entre 40-48 de tirosina, entre 37-45 de serina, entre 11-17 de glicina, entre 0,8-1,2 de cisteína, y entre 6-10 de triptófano; en donde las cantidades están expresadas en gramos de cada aminoácido por cada kilogramo de hidrolizado.
20
25
- 7.- Combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el imiquimod se administra por vía tópica.

- 8.- Combinación para uso según la reivindicación 7, caracterizada porque el imiquimod se administra en forma de una composición farmacéutica para uso tópico con un contenido de imiquimod comprendido entre el 2% y el 8%, preferiblemente comprendido entre el 3% y el 5%, y más preferiblemente de aproximadamente el 5%.
- 5 9.- Combinación para uso según la reivindicación 8, caracterizada porque el imiquimod se administra según una pauta que se elige entre una vez cada día, en días alternos, 1 vez por semana, 2 veces por semana, 3 veces por semana, 4 veces por semana y 5 veces por semana; preferiblemente se administra 3 veces por semana.
- 10.- Combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada porque el hidrolizado de caseína se administrada por vía oral.
- 10 11.- Combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada porque el hidrolizado de caseína se administra por vía tópica y, opcionalmente, además se administra también por vía oral.
- 12.- Combinación para uso según las reivindicaciones 10 ó 11, caracterizada porque el hidrolizado de caseína por vía oral se administra según una dosis diaria comprendida entre 1 y 30 g.
- 15 13.- Combinación para uso según la reivindicación 12, caracterizada porque la dosis diaria oral del hidrolizado de caseína está comprendida entre 3 y 15 g.
- 14.- Combinación para uso según la reivindicación 13, caracterizada porque se administra una dosis diaria de aproximadamente 6 g del hidrolizado de caseína oral en una sola toma.
- 20 15.- Combinación para uso según la reivindicación 11, caracterizada porque se utiliza una única formulación tópica combinada que comprende imiquimod y el hidrolizado de caseína.
- 16.- Combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque la combinación se administra durante un período de aproximadamente 6 meses como máximo por cada episodio de condiloma tratado.
- 25 17.- Combinación para uso según la reivindicación 16, caracterizada porque tras finalizar el tratamiento combinado se administra el hidrolizado de caseína por sí solo durante un período de tiempo adicional.

- 18.- Composición farmacéutica para administración tópica que comprende imiquimod y un hidrolizado de caseína como principios activos y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho hidrolizado comprende péptidos en los que la fracción molar de los péptidos que poseen una prolina carboxi terminal, expresada en %, es más de dos veces la fracción molar de prolina, expresada en %, en el sustrato de caseína empleado para generar el hidrolizado.
- 19.- Composición farmacéutica según la reivindicación 18, caracterizada porque se elige entre crema, gel, pomada y pasta, preferiblemente se elige entre pomada y crema.
- 20.- Composición farmacéutica según las reivindicaciones 18 ó 19, caracterizada porque comprende entre el 2% y el 8% de imiquimod, preferiblemente entre el 3% y el 5% y más preferiblemente aproximadamente el 5% de imiquimod y entre el 5% y el 25% de hidrolizado de caseína, más preferiblemente entre el 7 % y el 15%.